

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

アルツハイマー型、レビー小体型認知症治療剤

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩錠

アリセプト[®]錠 3mg

アリセプト[®]錠 5mg

アリセプト[®]錠 10mg

ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠

アリセプト[®]D錠 3mg

アリセプト[®]D錠 5mg

アリセプト[®]D錠 10mg

ドネペジル塩酸塩製剤

アリセプト[®]内服ゼリー 3mg

アリセプト[®]内服ゼリー 5mg

アリセプト[®]内服ゼリー 10mg

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩細粒

アリセプト[®]細粒 0.5%

ドネペジル塩酸塩製剤

アリセプト[®]ドライシロップ 1%

Aricept[®]

剤形	フィルムコーティング錠・細粒剤・口腔内崩壊錠・内服ゼリー剤・ドライシロップ剤			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)			
規格・含量	錠 3mg、錠 5mg、錠 10mg : 1錠中ドネペジル塩酸塩を 3mg、5mg、又は 10mg 含有 細粒 0.5% : 1g 中ドネペジル塩酸塩を 5mg 含有 D錠 3mg、D錠 5mg、D錠 10mg : 1錠中ドネペジル塩酸塩を 3mg、5mg、又は 10mg 含有 内服ゼリー 3mg、内服ゼリー 5mg、内服ゼリー 10mg : 1個中ドネペジル塩酸塩を 3mg、5mg、又は 10mg 含有 ドライシロップ 1% : 1g 中ドネペジル塩酸塩を 10mg 含有			
一般名	和名：ドネペジル塩酸塩 洋名：Donepezil Hydrochloride			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	アリセプト錠3mg・錠5mg	1999年10月8日	1999年11月19日	1999年11月19日
	アリセプト細粒0.5%	2001年3月15日	2001年7月6日	2001年9月10日
	アリセプトD錠3mg・D錠5mg	2004年2月26日	2004年6月25日	2004年7月1日
	アリセプト錠10mg・D錠10mg	2007年8月23日	2007年12月21日	2007年12月26日
	アリセプト内服ゼリー 3mg・ 内服ゼリー 5mg・内服ゼリー 10mg	2009年7月13日	2009年11月13日	2009年12月2日
	アリセプトドライシロップ 1%	2013年2月15日	2013年6月21日	2013年6月26日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元：エーザイ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhc ホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp			

本 IF は 2022 年 11 月改訂(アリセプト錠・細粒、アリセプト D 錠、アリセプト内服ゼリー、アリセプトドライシロップ 1%)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の
制限事項…………… 2
- (1) 承認条件…………… 2
- (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMP の概要…………… 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
- (1) 和名…………… 3
- (2) 洋名…………… 3
- (3) 名称の由来…………… 3
2. 一般名…………… 3
- (1) 和名 (命名法)…………… 3
- (2) 洋名 (命名法)…………… 3
- (3) ステム (stem)…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名 (命名法) 又は本質…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
- (1) 外観・性状…………… 5
- (2) 溶解性…………… 5
- (3) 吸湿性…………… 5
- (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 5
- (5) 酸塩基解離定数…………… 5
- (6) 分配係数…………… 5
- (7) その他の主な示性値…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における
安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
- (1) 剤形の区別…………… 7
- (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
- (3) 識別コード…………… 8
- (4) 製剤の物性…………… 8
- (5) その他…………… 8
2. 製剤の組成…………… 9
- (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び
添加剤…………… 9

- (2) 電解質等の濃度…………… 9
- (3) 熱量…………… 9
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 9
4. 力価…………… 10
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 10
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 10
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 15
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 16
9. 溶出性…………… 16
10. 容器・包装…………… 17
- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が
特殊な容器・包装に関する情報…………… 17
- (2) 包装…………… 17
- (3) 予備容量…………… 18
- (4) 容器の材質…………… 18
11. 別途提供される資材類…………… 18
12. その他…………… 19

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 20
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 20
3. 用法及び用量…………… 21
- (1) 用法及び用量の解説…………… 21
- (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 21
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 22
5. 臨床成績…………… 23
- (1) 臨床データパッケージ…………… 23
- (2) 臨床薬理試験…………… 25
- (3) 用量反応探索試験…………… 25
- (4) 検証的試験…………… 27
- 1) 有効性検証試験…………… 27
- 2) 安全性試験…………… 33
- (5) 患者・病態別試験…………… 36
- (6) 治療の使用…………… 36
- 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調
査)、製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容…………… 36
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要…………… 38
- (7) その他…………… 39

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は
化合物群…………… 40
2. 薬理作用…………… 40
- (1) 作用部位・作用機序…………… 40
- (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 40

(3) 作用発現時間・持続時間	45
-----------------	----

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	46
(1) 治療上有効な血中濃度	46
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	46
(3) 中毒域	52
(4) 食事・併用薬の影響	52
2. 薬物速度論的パラメータ	53
(1) 解析方法	53
(2) 吸収速度定数	53
(3) 消失速度定数	53
(4) クリアランス	53
(5) 分布容積	53
(6) その他	53
3. 母集団（ポピュレーション）解析	53
(1) 解析方法	53
(2) パラメータ変動要因	54
4. 吸収	54
5. 分布	54
(1) 血液－脳関門通過性	54
(2) 血液－胎盤関門通過性	54
(3) 乳汁への移行性	54
(4) 髄液への移行性	54
(5) その他の組織への移行性	55
(6) 血漿蛋白結合率	56
6. 代謝	57
(1) 代謝部位及び代謝経路	57
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	57
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	58
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	58
7. 排泄	58
8. トランスポーターに関する情報	58
9. 透析等による除去率	58
10. 特定の背景を有する患者	58
11. その他	59

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	60
2. 禁忌内容とその理由	60
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	60
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	60
5. 重要な基本的注意とその理由	60

6. 特定の背景を有する患者に関する注意	61
(1) 合併症・既往歴等のある患者	61
(2) 腎機能障害患者	61
(3) 肝機能障害患者	62
(4) 生殖能を有する者	62
(5) 妊婦	62
(6) 授乳婦	62
(7) 小児等	62
(8) 高齢者	62
7. 相互作用	62
(1) 併用禁忌とその理由	62
(2) 併用注意とその理由	63
8. 副作用	64
(1) 重大な副作用と初期症状	64
(2) その他の副作用	66
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	72
10. 過量投与	72
11. 適用上の注意	73
12. その他の注意	75
(1) 臨床使用に基づく情報	75
(2) 非臨床試験に基づく情報	75

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	76
(1) 薬効薬理試験	77
(2) 安全性薬理試験	77
(4) その他の薬理試験	78
2. 毒性試験	78
(1) 単回投与毒性試験	78
(2) 反復投与毒性試験	78
(3) 遺伝毒性試験	79
(4) がん原性試験	79
(5) 生殖発生毒性試験	79
(6) 局所刺激性試験	80
(7) その他の特殊毒性	80

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	83
2. 有効期間	83
3. 包装状態での貯法	83
4. 取扱い上の注意	83
5. 患者向け資材	84
6. 同一成分・同効薬	84
7. 国際誕生年月日	84
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	84

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	85
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	86
11. 再審査期間	87
12. 投薬期間制限に関する情報	87
13. 各種コード	87
14. 保険給付上の注意	89

XI. 文献

1. 引用文献	90
2. その他の参考文献	90

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況	91
2. 海外における臨床支援情報	94

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	95
2. その他の関連資料	95
〈別表〉	96

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤の有効成分であるドネペジル塩酸塩は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、①血漿中濃度消失半減期が長いこと、②末梢性の副作用が少ないこと、③生体利用率が高く脳移行性も良いこと、の3項目を満たす化合物としてエーザイ株式会社によって探索研究された結果、見出された。

日本においては、1989年1月より臨床試験を開始し、1998年7月に申請し、優先審査により1999年10月承認された。また、米国では1991年2月より臨床試験を開始し、1996年3月に申請し、優先審査により1996年11月に承認された。さらに英国では、米国の臨床試験データを基本として1996年10月に申請、1997年2月に承認された。1999年の承認時点における日本での適応症は、「軽度及び中等度アルツハイマー型痴呆（認知症）における痴呆（認知症）症状の進行抑制」であった。2013年11月現在、軽度及び中等度アルツハイマー型認知症の効能以 97 カ国で承認されている。

その後日本では、「高度アルツハイマー型認知症」を対象とした臨床試験結果に基づき、錠剤、細粒剤、口腔内崩壊錠について2005年12月に効能・効果及び用法・用量変更の製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2007年8月に重症度に関係なく軽度から高度に至る「アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」に対する適応が承認された。

さらにレビー小体型認知症の患者を対象とした国内の臨床試験成績等に基づき、「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」の効能・効果及び用法・用量変更の製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2014年9月に承認された。

日本において発売されている剤形については、錠剤（3mg、5mg 含有）として1999年に承認されたが、対象患者は高齢者が多く、服用性の改善が要望されたことから、服用しやすい細粒剤（0.5%含有）を開発し、2001年3月承認された。その後、服薬困難を伴う患者に対して更に服用しやすい剤形が期待され、口腔内崩壊錠（以下D錠、3mg、5mg 含有）を開発し、2004年2月に承認された。また2007年8月にアルツハイマー型認知症全般に対する適応が承認されるのと同時に10mg含有製剤（錠10mg、D錠10mg）が承認された。

さらに、服薬コンプライアンス向上を目的として、内服ゼリー剤及びドライシロップ剤を開発し、それぞれ2009年7月、2013年2月に剤形追加が承認された。

日本におけるレビー小体型認知症（DLB）に係る「効能又は効果」、「用法及び用量」に関する再審査申請を2018年12月に行った。2022年10月31日にカテゴリ-2（承認事項の一部を変更すれば承認拒否事由のいずれにも該当しない）となった旨の再審査結果通知を受領し、これに関して「用法及び用量」に関する承認事項の一部変更申請を行い、2022年11月に承認された。なお、「効能又は効果」については変更はなかった。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 強力かつ選択的なアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害作用を有する（「VI.-2. 薬理作用」の項参照）。
- (2) 血漿中濃度消失半減期が長いので、1日1回投与である（「VII.-1.-（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）。
- (3) 脳内のAChEを阻害し、脳内アセチルコリン量を増加させる（「VI.-2. 薬理作用」の項参照）。
- (4) アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の中核症状である認知機能障害の進行を抑制する。

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

(1) D錠の特徴：

- ・口腔内で速やかに崩壊するため、服薬しやすい錠剤である。

(2) 内服ゼリーの特徴：

- ・水分誤嚥のある嚥下障害の患者に対し、適度な硬さと粘性を有している。
- ・服用に水を必要としないゼリー製剤であり、誤嚥の危険性や喉に詰まる危険性が低い。
また、とろみをつける等の手間が省け服薬介護が簡便である。

(3) ドライシロップの特徴：

- ・服薬コンプライアンスに優れ、介護者負担も軽減できる用時懸濁製剤である。
- ・粉末のままでも服用しやすいドライシロップ剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アリセプト®錠 3mg
アリセプト®錠 5mg
アリセプト®錠 10mg
アリセプト®細粒 0.5%
アリセプト®D 錠 3mg
アリセプト®D 錠 5mg
アリセプト®D 錠 10mg
アリセプト®内服ゼリー3mg
アリセプト®内服ゼリー5mg
アリセプト®内服ゼリー10mg
アリセプト®ドライシロップ 1%

(2) 洋名

Aricept® Tablets 3mg
Aricept® Tablets 5mg
Aricept® Tablets 10mg
Aricept® Fine Granules 0.5%
Aricept® D Tablets 3mg
Aricept® D Tablets 5mg
Aricept® D Tablets 10mg
Aricept® Oral Jelly 3mg
Aricept® Oral Jelly 5mg
Aricept® Oral Jelly 10mg
Aricept® Dry Syrup 1%

(3) 名称の由来

Aricept の[Ari]はアルツハイマーを、[cept]は（アセチルコリン）レセプターをイメージしている。
アリセプト D 錠の D は [Disintegration(崩壊)] の頭文字 D を示している。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ドネペジル塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

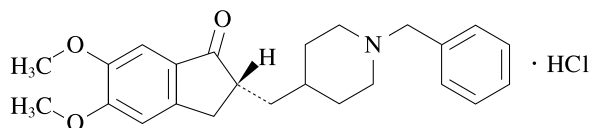
Donepezil Hydrochloride（JAN）
Donepezil（INN）

(3) ステム（stem）

不明

II. 名称に関する項目

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₄H₂₉NO₃ · HCl

分子量：415.95

5. 化学名（命名法）又は本質

(2*R*)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one
monohydrochloride

(IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E2020

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ドネペジル塩酸塩は白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ドネペジル塩酸塩は、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性を有しない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：223.5℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a=8.90$

(6) 分配係数

$\log P=4.27$ （1-オクタノール/水）

(7) その他の主な示性値

本品の水溶液（1→100）は旋光性を示さない。

本品は結晶多形が認められる。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

1. 固体の安定性

試験		保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果
苛酷試験	温度	60℃	ガラス瓶（密栓）	3 カ月	性状 確認試験 類縁物質 水分 エナンチオマー比 定量（HPLC） 粉末X線解析	変化なし
	湿度	40℃/90%RH	ガラス瓶（開放）	3 カ月		変化なし
	光	25℃ 1000lx	石英管（密栓）	3 カ月		変化なし
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリエチレン袋 2 重 +ファイバードラム	36 カ月	変化なし		
加速試験	40℃/75%RH	ポリエチレン袋 2 重 +ファイバードラム	6 カ月	変化なし		

2. 水溶液中の安定性

ドネペジル塩酸塩は酸性及び中性下では顕著な分解生成物を認めなかった。塩基性下では、光照射下において 2 種類の主分解生成物を認めた。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩の確認試験法による。

日本薬局方「紫外可視吸光度測定法」により吸収スペクトルを測定するとき、波長 228～232nm、269～273nm 及び 313～317nm に吸収の極大を示す。

定量法

日本薬局方 ドネペジル塩酸塩の定量法による。

液体クロマトグラフィー法（測定波長：271nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

アリセプト錠 3mg、錠 5mg、錠 10mg：フィルムコーティング錠



















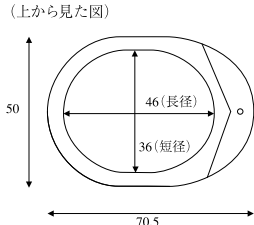
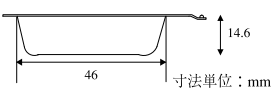
アリセプト細粒 0.5%：細粒剤

アリセプトD錠 3mg、D錠 5mg、D錠 10mg：口腔内崩壊錠

アリセプト内服ゼリー3mg、内服ゼリー5mg、内服ゼリー10mg：内服ゼリー剤

アリセプトドライシロップ 1%：ドライシロップ剤

(2) 剤形の外観及び性状

販売名	剤形	外形			性状
		表	裏	側面	
アリセプト錠 3mg	フィルムコーティング錠				黄色
直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)			7.1	140	
アリセプト錠 5mg	フィルムコーティング錠				白色
直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)			7.1	140	
アリセプト錠 10mg	フィルムコーティング錠				赤橙色
直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)			8.6	278	
アリセプト細粒 0.5%	細粒剤				白色
アリセプトD錠 3mg	口腔内崩壊錠				黄色
直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)			8.0	168	
アリセプトD錠 5mg	口腔内崩壊錠				白色
直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)			8.0	168	
アリセプトD錠 10mg	口腔内崩壊錠 (割線入り)				淡赤色
直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm)			8.0	168	
アリセプト内服ゼリー3mg	内服ゼリー剤	(上から見た図)  (横から見た図)  寸法単位：mm			白色～微黄色 においはない か又はわずかに 特有なにおいがある。
アリセプト内服ゼリー5mg	内服ゼリー剤				
アリセプト内服ゼリー10mg	内服ゼリー剤				
アリセプトドライシロップ 1%	ドライシロップ剤				淡黄色

IV. 製剤に関する項目

(3) 識別コード

アリセプト錠 3mg	: Eアリセプト 3
アリセプト錠 5mg	: Eアリセプト 5
アリセプト錠 10mg	: Eアリセプト 10
アリセプト細粒 0.5%	: なし
アリセプト D 錠 3mg	: E247
アリセプト D 錠 5mg	: E248
アリセプト D 錠 10mg	: E250
アリセプト内服ゼリー 3mg、アリセプト内服ゼリー 5mg、アリセプト内服ゼリー 10mg	: なし
アリセプトドライシロップ 1%	: なし

(4) 製剤の物性

〈アリセプト錠 3mg、アリセプト錠 5mg、アリセプト錠 10mg〉

硬 度 : 39N 以上

〈アリセプト細粒 0.5%〉

粒度分布 : 本剤につき、日本薬局方「製剤の粒度の試験法」により試験を行うとき、細粒剤の規定に適合する。

嵩 密 度 : 0.35~0.55g/mL

〈アリセプト D 錠 3mg、アリセプト D 錠 5mg、アリセプト D 錠 10mg〉

硬 度 : 20N 以上

〈アリセプト内服ゼリー 3mg、アリセプト内服ゼリー 5mg、アリセプト内服ゼリー 10mg〉

硬 さ : $3 \times 10^2 \sim 2 \times 10^4 \text{N/m}^2$ 内

〈アリセプトドライシロップ 1%〉

粒 度 : 18 号 (850 μm) ふるいを全量通過し、30 号 (500 μm) ふるいに残留するものは全量の 10% 以下である。

(5) その他

pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

〈アリセプト内服ゼリー 3mg、アリセプト内服ゼリー 5mg、アリセプト内服ゼリー 10mg〉

pH 3.2~4.0 内服用無菌製剤

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アリセプト錠 3mg	アリセプト錠 5mg	アリセプト錠 10mg	アリセプト細粒 0.5%
有効成分	1錠中 ドネペジル塩酸塩 3mg	1錠中 ドネペジル塩酸塩 5mg	1錠中 ドネペジル塩酸塩 10mg	1g中 ドネペジル塩酸塩 5mg
添加剤	黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000	結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000	結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール 6000	軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール

販売名	アリセプト D 錠 3mg	アリセプト D 錠 5mg	アリセプト D 錠 10mg
有効成分	1錠中 ドネペジル塩酸塩 3mg	1錠中 ドネペジル塩酸塩 5mg	1錠中 ドネペジル塩酸塩 10mg
添加剤	黄色三二酸化鉄、カラギーナン、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール、D-マンニトール	カラギーナン、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール、D-マンニトール	カラギーナン、軽質無水ケイ酸、三二酸化鉄、ポリビニルアルコール、D-マンニトール

販売名	アリセプト 内服ゼリー3mg	アリセプト 内服ゼリー5mg	アリセプト 内服ゼリー10mg	アリセプト ドライシロップ 1%
有効成分	1個 (10g) 中 ドネペジル塩酸塩 3mg	1個 (10g) 中 ドネペジル塩酸塩 5mg	1個 (10g) 中 ドネペジル塩酸塩 10mg	1g中 ドネペジル塩酸塩 10mg
添加剤	アセスルファムカリウム、安息香酸ナトリウム、エデト酸カルシウムナトリウム水和物、カラギーナン、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、乳酸カルシウム水和物、パラオキシ安息香酸エチル、プロピレングリコール、粉末還元麦芽糖水アメ、ペクチン、香料、安息香酸ベンジル、エタノール、バニリン			黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸、スクラロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤の分解物として類縁物質が混入する可能性があるが、「IV.-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項に示したようにいずれも品質に影響を与えない程度であった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

アリセプト錠 3mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25°C/60%RH	PTP+紙箱	36 カ月	性状 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
加速	40°C/75%RH	PTP+紙箱	6 カ月	性状 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
無包装	温度	40°C	ガラス瓶（密栓）	3 カ月	外観 溶出性 硬度 含量	いずれの測定項目も規格内であった。
	湿度	25°C/75%RH	散薬瓶（開放）	6 カ月		いずれの測定項目も規格内であった。
	光	1,000lx+ 近紫外	シャーレ（開放）	2 カ月+ 41 時間 ^{※1}		いずれの測定項目も規格内であった。

※1：白色蛍光ランプを2カ月間（総照度 146 万 lx・hr）、近紫外蛍光ランプを41時間（総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上）照射した。

アリセプト錠 5mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25°C/60%RH	PTP	36 カ月	性状 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
		ポリエチレン容器	36 カ月		いずれの測定項目も規格内であった。	
加速	40°C/75%RH	PTP+紙箱	6 カ月	性状 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
		ポリエチレン容器	6 カ月		いずれの測定項目も規格内であった。	
無包装	温度	40°C/75%RH	ポリエチレン容器 （密栓）	6 カ月	外観 溶出性 硬度 含量	いずれの測定項目も規格内であった。
	湿度	25°C/75%RH	散薬瓶（開放）	6 カ月		いずれの測定項目も規格内であった。
	光	1,000lx+ 近紫外	シャーレ（開放）	2 カ月+ 41 時間 ^{※1}		いずれの測定項目も規格内であった。

※1：白色蛍光ランプを2カ月間（総照度 146 万 lx・hr）、近紫外蛍光ランプを41時間（総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上）照射した。

IV. 製剤に関する項目

アリセプト錠 10mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存	30°C/65%RH	PTP+紙箱	36 カ月	性状 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。
		ポリエチレン容器 +紙箱	36 カ月		いずれの測定項目も規格内であった。
加速	40°C/75%RH	PTP+紙箱	6 カ月	性状 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。
		ポリエチレン容器 +紙箱	6 カ月		いずれの測定項目も規格内であった。
無包装	温度	40°C	ガラス瓶 (密栓)	外観 溶出性 硬度 含量	いずれの測定項目も規格内であった。
	湿度	25°C/75%RH	シャーレ (開放)		いずれの測定項目も規格内であった。
	光	2 万 lx	シャーレ (開放)		60 時間 ^{※1}

※1：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上）照射した。

アリセプト細粒 0.5%

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25°C/60%RH	着色ポリセロ分包 +紙箱	36 カ月	性状 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
		ポリエチレン容器 +紙箱	36 カ月		いずれの測定項目も規格内であった。	
加速	40°C/75%RH	着色ポリセロ分包	6 カ月	性状 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
		ポリエチレン容器	6 カ月		いずれの測定項目も規格内であった。	
開封後	光	1,000lx+近紫外	着色ポリセロ分包	性状 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
			ポリエチレン容器		2 カ月+ 48 時間 ^{※1}	いずれの測定項目も規格内であった。
苛酷	温度 湿度	40°C/90%RH	散薬瓶 (開放)	6 カ月	いずれの測定項目も規格内であった。	
無包装	温度	40°C	ガラス瓶 (密栓)	外観 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
	湿度	25°C/75%RH	シャーレ (開放)		3 カ月	いずれの測定項目も規格内であった。
	光	2 万 lx	シャーレ (蓋)		60 時間 ^{※2}	光照射面ごくわずかに黄変、溶出性低下 (60 時間後規格値外)。その他の測定項目においては、規格内であった。

※1：白色蛍光ランプを 2 カ月間（総照度 146 万 lx・hr）、近紫外蛍光ランプを 48 時間（総近紫外放射エネルギー240W・h/m²）照射した。

※2：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²）照射した。

IV. 製剤に関する項目

アリセプト D 錠 3mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25°C/60%RH	PTP (UV カットフィルム) +乾燥剤+アルミ袋	36 カ月	性状 総分解物量 溶出性 硬度 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
加速	40°C/75%RH	PTP (UV カットフィルム) +乾燥剤+アルミ袋	6 カ月	性状 総分解物量 溶出性 硬度 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
		アルミ袋	6 カ月		いずれの測定項目も規格内であった。	
開封後	湿度	25°C/60%RH	PTP (UV カットフィルム)	性状 総分解物量 溶出性 硬度 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
	光	2 万 lx	PTP (UV カットフィルム)		61 時間 ^{※1}	いずれの測定項目も規格内であった。
無包装	温度	40°C	ガラス瓶 (密栓)	外観 総分解物量 溶出性 硬度 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
	湿度	25°C/75%RH	シャーレ (開放)		3 カ月	いずれの測定項目も規格内であった。
	光	2 万 lx	シャーレ (開放)		60 時間 ^{※2}	いずれの測定項目も規格内であった。

※1：キセノンランプを 61 時間 (総照度 121 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²) 照射した。

※2：キセノンランプを 60 時間 (総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²) 照射した。

アリセプト D 錠 5mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25°C/60%RH	PTP (UV カットフィルム) +乾燥剤	36 カ月	性状 総分解物量 溶出性 硬度 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
加速	40°C/75%RH	PTP (UV カットフィルム) +乾燥剤	6 カ月	性状 総分解物量 溶出性 硬度 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
		アルミ袋			いずれの測定項目も規格内であった。	
開封後	湿度	25°C/60%RH	PTP (UV カットフィルム)	性状 総分解物量 溶出性 硬度 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
	光	2 万 lx	PTP (UV カットフィルム)		61 時間 ^{※1}	いずれの測定項目も規格内であった。
無包装	温度	40°C	ガラス瓶 (密栓)	外観 溶出性 総分解物量 硬度 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
	湿度	25°C/75%RH	シャーレ (開放)		3 カ月	いずれの測定項目も規格内であった。
	光	2 万 lx	シャーレ (開放)		60 時間 ^{※2}	わずかに黄変、その他の測定項目においては規格内であった。

※1：キセノンランプを 61 時間 (総照度 121 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²) 照射した。

※2：キセノンランプを 60 時間 (総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²) 照射した。

IV. 製剤に関する項目

アリセプト D 錠 10mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25°C/60%RH	PTP(UV カットフィルム)+アルミ袋	36 カ月	性状 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
加速	40°C/75%RH	PTP (UV カットフィルム) +アルミ袋	6 カ月	性状 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
		アルミ袋			いずれの測定項目も規格内であった。	
無包装	温度	40°C/75%RH	ガラス瓶 (密栓)	3 カ月	外観 総分解物量 溶出性 硬度 含量	いずれの測定項目も規格内であった。
	湿度	25°C/75%RH	シャーレ (開放)	3 カ月		いずれの測定項目も規格内であった。
	光	2 万 lx	シャーレ (開放)	60 時間 ^{※1}		いずれの測定項目も規格内であった。
半割状態	湿度	25°C/75%RH	シャーレ (開放)	3 カ月	性状 総分解物量 乾燥減量 含量	いずれの測定項目も規格内であった。
	光	2 万 lx	シャーレ (開放)	60 時間 ^{※1}		いずれの測定項目も規格内であった。

※1：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²）照射した。

アリセプト内服ゼリー 3mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25°C/60%RH	カップ容器+脱酸素剤+アルミ袋+紙箱	36 カ月	性状 pH 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
加速	40°C/75%RH	カップ容器+脱酸素剤+アルミ袋+紙箱	6 カ月	性状 pH 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。	
開封後	湿度	25°C/75%RH	カップ容器	6 カ月	性状 pH 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。
	光	総照度 120 万 lx・hr 以上 +総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上 ^{※1}	カップ容器	—		いずれの測定項目も規格内であった。

※1：キセノンランプを照射

IV. 製剤に関する項目

アリセプト内服ゼリー5mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25°C/60%RH	カップ容器+脱酸素剤 +アルミ袋+紙箱	36 カ月	性状 pH 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内 であった。	
加速	40°C/75%RH	カップ容器+脱酸素剤 +アルミ袋+紙箱	6 カ月	性状 pH 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内 であった。	
開封後	湿度	25°C/75%RH	カップ容器	6 カ月	性状 pH 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内 であった。
	光	総照度 120 万 lx・ hr 以上 +総近紫外放射 エネルギー 200W・hr/m ² 以上 ^{※1}	カップ容器	—		いずれの測定項目も規格内 であった。

※1：キセノンランプを照射

アリセプト内服ゼリー10mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果	
長期保存	25°C/60%RH	カップ容器+脱酸素剤 +アルミ袋+紙箱	36 カ月	性状 pH 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内 であった。	
加速	40°C/75%RH	カップ容器+脱酸素剤 +アルミ袋+紙箱	6 カ月	性状 pH 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内 であった。	
開封後	湿度	25°C/75%RH	カップ容器	6 カ月	性状 pH 総分解物量 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内 であった。
	光	総照度 120 万 lx・ hr 以上 +総近紫外放射 エネルギー 200W・hr/m ² 以上 ^{※1}	カップ容器	—		いずれの測定項目も規格内 であった。

※1：キセノンランプを照射

IV. 製剤に関する項目

アリセプトドライシロップ 1%

試験	保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存	25°C/60%RH	アルミ分包	36 カ月	性状 類縁物質 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。
		ポリエチレン容器 +乾燥剤	36 カ月		いずれの測定項目も規格内であった。
加速	40°C/75%RH	アルミ分包	6 カ月	性状 類縁物質 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。
		ポリエチレン容器 +乾燥剤	6 カ月		いずれの測定項目も規格内であった。
無包装	温度	60°C	ガラス瓶 (密栓)	外観 類縁物質 溶出性 含量	いずれの測定項目も規格内であった。
	湿度	25°C/75%RH	シャーレ (開放)		軽度のブロッキング、その他の測定項目においては規格値内であった。
	光	2 万 lx	シャーレ (開放)		60 時間 ^{※1}

※1：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²）照射した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

アリセプトドライシロップ 1%の調製法

本剤は、服用直前に水で懸濁し速やかに服用するが、粉末のまま水とともに服用することもできる。（「Ⅷ-11. 適用上の注意の項」参照）

アリセプトドライシロップ 1%の懸濁時間

アリセプトドライシロップ 1%の製剤特性を評価するため、攪拌法と振とう法を用いて均一な懸濁液となるまでの時間を測定した。

(1) 攪拌法

20mL のビーカーに水道水 10mL を入れ、アリセプトドライシロップ 1% 0.5g あるいは 1g を加え、直ちにガラス棒で毎秒 2 回転の速度で攪拌する。本品を水に加えた時点から均一な懸濁液となるまでの時間を測定した。

アリセプトドライシロップ 1%懸濁時間（攪拌法）

濃度	均一な懸濁液となるまでの時間（秒）						平均
	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目	
0.5g/10mL	18	19	20	19	24	19	20
1g/10mL	21	17	24	20	23	22	21

水温 20°C
(エーザイ社内資料)

IV. 製剤に関する項目

(2) 振とう法

25mLの共栓付き試験管に水道水 10mL を入れ、アリセプトドライシロップ 1% 0.5g あるいは 1g を加え、直ちに 1 往復約 2 秒の速度で試験管を 180 度転倒（振とう）する。本品を水に加えた時点から均一な懸濁液となるまでの時間を測定した。

アリセプトドライシロップ 1%懸濁時間（振とう法）

濃度	均一な懸濁液となるまでの時間（秒）						
	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目	平均
0.5g/10mL	16	15	14	15	18	12	15
1g/10mL	20	20	17	20	18	19	19

水温 20℃
(エーザイ社内資料)

アリセプトドライシロップ 1%の懸濁液調製後の安定性

アリセプトドライシロップ 1% 1g に水 10mL を加え懸濁液を調製した後、懸濁液を透明ガラス容器に入れ、25℃・1,000lx の環境で 24 時間まで保存し、安定性を評価した。この結果、pH・含量・類縁物質に変化は認められなかった。

試験項目	懸濁液調製時	25℃・1,000lx 24 時間後
pH	5.1	5.2
含量（残存率%）	100.0	100.6
類縁物質	適合	適合

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

アリセプト細粒 0.5%、アリセプト内服ゼリー 5mg 及びアリセプトドライシロップ 1%との併用が予想される内服薬剤との配合変化の詳細は、各々、巻末の別表「アリセプト細粒 0.5% 配合試験成績一覧」、「アリセプト内服ゼリー 5mg 配合試験成績一覧」及び「アリセプトドライシロップ 1% 配合試験成績一覧」に示した。

9. 溶出性

日本薬局方「溶出試験法」パドル法により試験を行う。

〈アリセプト錠 3mg、アリセプト錠 5mg、アリセプト錠 10mg、アリセプト細粒 0.5%〉

条 件：回転数 毎分 50 回転

試験液 溶出試験第 2 液

規 格：15 分 80%以上

〈アリセプト D 錠 3mg、アリセプト D 錠 5mg、アリセプト D 錠 10mg〉

条 件：回転数 毎分 50 回転

試験液 0.1mol/L 塩酸試液

規 格：15 分 80%以上

IV. 製剤に関する項目

〈アリセプト内服ゼリー3mg、アリセプト内服ゼリー5mg、アリセプト内服ゼリー10mg〉

条 件：回転数 毎分 50 回転

試験液 0.1mol/L 塩酸試液

規 格：15 分 75%以上

〈アリセプトドライシロップ 1%〉

条 件：回転数 毎分 50 回転

試験液 溶出試験第 2 液

規 格：15 分 85%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

(2) 包装

日本薬局方ドネペジル塩酸塩錠

アリセプト錠 3mg

14 錠 [14 錠 (PTP) ×1]、28 錠 [14 錠 (PTP) ×2]、140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]

アリセプト錠 5mg

56 錠 [14 錠 (PTP) ×4]、100 錠 [ボトル、バラ]、140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]

アリセプト錠 10mg

56 錠 [14 錠 (PTP) ×4]、100 錠 [ボトル、バラ]、140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]

日本薬局方ドネペジル塩酸塩細粒

アリセプト細粒 0.5%

16.8g [0.6g (分包) ×2×14]、56g [1.0g (分包) ×2×28]、100g [ボトル、バラ]

アリセプト D 錠 3mg

14 錠 [14 錠 (PTP : 乾燥剤入り) ×1]、28 錠 [14 錠 (PTP : 乾燥剤入り) ×2]、100 錠 [アルミ袋、バラ]、140 錠 [14 錠 (PTP : 乾燥剤入り) ×10]

アリセプト D 錠 5mg

56 錠 [14 錠 (PTP : 乾燥剤入り) ×4]、100 錠 [アルミ袋、バラ]、140 錠 [14 錠 (PTP : 乾燥剤入り) ×10]

アリセプト D 錠 10mg

56 錠 [14 錠 (PTP) ×4]、100 錠 [アルミ袋、バラ]、140 錠 [14 錠 (PTP) ×10]

アリセプト内服ゼリー3mg

14 個 (アルミ袋内に脱酸素剤封入)

アリセプト内服ゼリー5mg

14 個 (アルミ袋内に脱酸素剤封入)

アリセプト内服ゼリー10mg

14 個 (アルミ袋内に脱酸素剤封入)

アリセプトドライシロップ 1%

8.4g [0.3g (分包) ×2×14]、28g [0.5g (分包) ×2×28]、70g [0.5g (分包) ×2×70]、56g [1g (分包) ×2×28]、100g [乾燥剤セットキャップ・ボトル、バラ]

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

1) アリセプト錠 3mg

PTP：ポリプロピレン、アルミ

2) アリセプト錠 5mg、アリセプト錠 10mg

PTP 包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ

バラ包装品

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

3) アリセプト細粒 0.5%

分包品

着色ポリセロファン

バラ包装品

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

4) アリセプト D 錠 3mg、アリセプト D 錠 5mg、アリセプト D 錠 10mg

PTP 包装品^{注)}

PTP：ポリプロピレン (UV カットフィルム)、アルミ

袋：アルミラミネート

注) アリセプト D 錠 3mg 及び 5mg の PTP 包装は乾燥剤入り。

バラ包装品

袋：アルミラミネート

5) アリセプト内服ゼリー 3mg、アリセプト内服ゼリー 5mg、アリセプト内服ゼリー 10mg

カップ：ポリプロピレン (容器)、アルミ (蓋)

袋：アルミラミネート

6) アリセプトドライシロップ 1%

分包品

アルミラミネート

バラ包装品

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン (乾燥剤セットキャップ)

11. 別途提供される資材類

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. その他

〈アリセプト内服ゼリー3mg、アリセプト内服ゼリー5mg、アリセプト内服ゼリー10mg〉

- ・常温で3年間の使用期限を保証するため、エージレス®（脱酸素剤）をアルミピロー内部に糊付け封入している。
- ・1回分の容量は10gのゼリーが充填されている（約6kcal）。
- ・甘味料には自然な甘さの還元麦芽糖水あめとカロリーを抑えるためにアセスルファムカリウムを用いており、はちみつレモン風味である。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 本剤がアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
- 5.2 アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。
- 5.3 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

〈アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制〉

- 5.4 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

- 5.5 本剤は、認知症治療に精通し、「17. 臨床成績」の項の内容について十分に理解した医師又はその指導の下で、レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断され、本剤の使用が適切と判断された患者にのみ使用すること。
- 5.6 精神症状・行動障害、全般臨床症状に対する本剤の有効性は確認されていない。[17.1.3、17.1.4、17.2.1 参照]

(解説)

- 5.1 本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、コリン作動性神経系の賦活によりアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症の症状を改善することを目的としており、病態そのものの進行を抑制する薬剤ではない。
 - 5.2 本剤のアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症に対する有効性は臨床試験により確認されている。しかし、他の認知症性疾患での認知機能、全般臨床症状に対する成績は得られていない。
 - 5.3 他の治療法で治療可能な認知症性疾患患者への投薬を避けるために設定した。
- ##### 〈アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制〉
- 5.4 本剤の臨床試験ではアルツハイマー型認知症患者を対象に実施され、効果が認められたものであり、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
- ##### 〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉
- 5.5 レビー小体型認知症の診断基準に基づき適切に診断された患者にのみ使用すること。投与開始後に改めて有効性評価を行い、有効性が認められる患者のみ投与を継続すること。
 - 5.6 臨床試験、製造販売後臨床試験において、レビー小体型認知症の精神症状・行動障害、全般臨床症状に対する有効性は示されていない。

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈アリセプト錠 3mg、アリセプト錠 5mg、アリセプト錠 10mg〉〈アリセプト細粒 0.5%〉

〈アリセプト D 錠 3mg、アリセプト D 錠 5mg、アリセプト D 錠 10mg〉

〈アリセプト内服ゼリー 3mg、アリセプト内服ゼリー 5mg、アリセプト内服ゼリー 10mg〉

〈アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制〉

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1～2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1～2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により 5mg まで減量できる。投与開始 12 週間後までを目安に、認知機能検査、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による有効性評価を行い、認知機能、精神症状・行動障害、日常生活動作等を総合的に評価してベネフィットがリスクを上回ると判断できない場合は、投与を中止すること。投与開始 12 週間後までの有効性評価の結果に基づき投与継続を判断した場合であっても、定期的に有効性評価を行い、投与継続の可否を判断すること。

(参考) アリセプト細粒 0.5%

〈アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制〉

細粒：通常、成人には 1 日 1 回 0.6g から開始し、1～2 週間後に 1.0g に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、1.0g で 4 週間以上経過後、2.0g に増量する。なお、症状により適宜減量する。

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

細粒：通常、成人には 1 日 1 回 0.6g から開始し、1～2 週間後に 1.0g 増量し、経口投与する。1.0g で 4 週間以上経過後、2.0g に増量する。なお、症状により 1.0g まで減量できる。

〈アリセプトドライシロップ 1%〉

〈アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制〉

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg (本剤 0.3g) から開始し、1～2 週間後に 5mg (本剤 0.5g) に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg (本剤 0.5g) で 4 週間以上経過後、10mg (本剤 1.0g) に増量する。なお、症状により適宜減量する。

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg (本剤 0.3g) から開始し、1～2 週間後に 5mg (本剤 0.5g) に増量し、経口投与する。5mg (本剤 0.5g) で 4 週間以上経過後、10mg (本剤 1.0g) に増量する。なお、症状により 5mg (本剤 0.5g) まで減量できる。

投与開始 12 週間後までを目安に、認知機能検査、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による有効性評価を行い、認知機能、精神症状・行動障害、日常生活動作等を総合的に評価してベネフィットがリスクを上回ると判断できない場合は、投与を中止すること。投与開始 12 週間後までの有効性評価の結果に基づき投与継続を判断した場合であっても、定期的に有効性評価を行い、投与継続の可否を判断すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項を参照のこと

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

- 〈アリセプト錠 3mg、アリセプト錠 5mg、アリセプト錠 10mg、アリセプト細粒 0.5%〉
- 〈アリセプト D 錠 3mg、アリセプト D 錠 5mg、アリセプト D 錠 10mg〉
- 〈アリセプト内服ゼリー3mg、アリセプト内服ゼリー5mg、アリセプト内服ゼリー10mg〉
- 〈アリセプトドライシロップ 1%〉

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 3mg/日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として 1~2 週間を超えて使用しないこと。
- 7.2 10mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。
- 7.3 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

(解説)

- 7.1 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象とした後期臨床第Ⅱ相試験において、5mg (n=64)、3mg (n=64) 又はプラセボ (n=59) を 1 日 1 回 12 週間経口投与する並行群間二重盲検比較試験を行った。その結果、5mg 群は軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制に有効であるが、5mg 群でみられた急性の消化器症状を防ぐ目的で、投与初期は低用量から開始することが望ましいと考えられた(詳細は「V. 5-(3)-1) 無作為化並行用量反応試験」の項参照) 1)。
- 7.2 「高度アルツハイマー型認知症」の効能追加時に実施した臨床試験では、10mg 投与群における消化器系副作用に関する発現率が高く、また、10mg 増量後の比較的短い時間で消化器系副作用が発現している。このため、高度アルツハイマー型認知症の患者に対して本剤を 10mg に増量する場合には、消化器系の症状に注意することが必要と考えられた(詳細は「V. 5-(4)-2)安全性試験②高度アルツハイマー型認知症」の項参照)。

[参考] 「高度アルツハイマー型認知症」の効能追加に向けて実施した臨床試験(国内 231 試験)における消化器系副作用の発現時期別状況 (社内資料)

投与期間	0 週	2 週	6 週	8 週	16 週	24 週
投与群	プラセボ群			プラセボ		
	5mg 群	← 3mg →		← 5mg →		
	10mg 群	← 3mg →	← 5mg →		← 10mg →	
消化器系副作用 発現状況			発現時期			
	2 週未満	2 週以上 6 週未満	6 週以上 8 週未満	8 週以上 16 週未満	16 週以上 24 週未満	
プラセボ群	2 (1.9) n=105	2 (1.9) n=105	0 n=102	5 (5.1) n=99	0 n=88	
5mg 群	3 (3.0) n=101	2 (2.0) n=98	1 (1.0) n=96	3 (3.2) n=94	0 n=92	
10mg 群	9 (9.4*) n=96	5 (5.3) n=94	11 (12.5*) n=88	4 (4.6) n=87	3 (3.9) n=77	

数値は例数、() は%、n : 解析対象例数

* プラセボ群と比較して有意差あり (2 週未満 : p=0.028、6 週以上 8 週未満 : p<0.001 ; Fisher の直接確率法)

- 7.3 本剤投与の際には、医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 軽度及び中等度アルツハイマー型認知症（国内）

試験区分	試験の種類	対象	症例数	投与量	投与期間
第 I 相試験	単回	健康成人男子	20	0.3mg, 1mg, 2mg, 5mg, 8mg, 10mg	単回
	食事効果	クロスオーバー	健康成人男子	2mg	単回
	反復(1)	単盲検	健康成人男子	プラセボ, 2mg	21 日間
	反復(2)	単盲検	健康成人男子	プラセボ, 5mg, 8mg	14 日間
高齢者薬物動態	オープン	高齢者	6	2mg	単回
同等性試験	クロスオーバー	健康成人男子	16	錠剤(1,3,5mg) 細粒(5mg)	単回
前期第 II 相	オープン	軽度・中等度アルツハイマー型認知症	64	1mg, 2mg	8 週間～ 12 週間
前期第 II 相	オープン	軽度・中等度アルツハイマー型認知症	9	3mg	8 週間～ 12 週間
後期第 II 相	二重盲検	軽度・中等度アルツハイマー型認知症	69	0.1mg, 2mg	8 週間
後期第 II 相	オープン	軽度・中等度アルツハイマー型認知症	46	2mg	24 週間～ 48 週間
後期第 II 相	二重盲検	軽度・中等度アルツハイマー型認知症	39	プラセボ, 2mg	24 週間～ 48 週間
後期第 II 相	漸増法	軽度・中等度アルツハイマー型認知症	20	3mg, 4mg, 5mg	12 週間
後期第 II 相	二重盲検	軽度・中等度アルツハイマー型認知症	190	プラセボ, 3mg, 5mg	12 週間
第 III 相試験	二重盲検	軽度・中等度アルツハイマー型認知症	268	プラセボ, 5mg	24 週間
長期投与試験	オープン	軽度・中等度アルツハイマー型認知症	265	5mg	52 週間

アリセプト錠で実施した臨床試験

2) 軽度及び中等度アルツハイマー型認知症（外国）

試験区分	試験の種類	対象	症例数	投与量	投与期間
第 I 相・単回	二重盲検	健康成人男子	48	0.3mg, 0.6mg, 0.9mg 2mg, 4mg, 6mg	単回
第 I 相・反復	二重盲検	健康成人男子	27	1mg, 3mg, 5mg	21 日間
臨床薬理試験	二重盲検	健康成人	14	5mg, 10mg	28 日間
¹⁴ C-E2020 単回	オープン	健康成人	8	5mg	単回
夜投与薬物動態	二重盲検	健康成人	16	5mg, 10mg	28 日間
肝疾患患者	オープン	肝疾患患者, 健康成人	20	5mg	単回
肝疾患患者	オープン	肝疾患患者, 健康成人	35	5mg	24 日間
腎障害患者	オープン	腎障害患者, 健康成人	22	5mg	単回
腎障害患者	オープン	腎障害患者, 健康成人	36	5mg	23 日間
薬物相互作用	シメチジン	クロスオーバー	健康成人男子	5mg (シメチジン: 800mg)	7 日間
	ジゴキシン	クロスオーバー	健康成人男子	5mg (ジゴキシン: 0.25mg)	単回
	テオフィリン	クロスオーバー	健康成人男子	5mg (テオフィリン: 200mg, 300mg)	10 日間
	ワルファリン	クロスオーバー	健康成人男子	5mg, 10mg (ワルファリン: 5mg)	19 日間
	ケトコナゾール	クロスオーバー	健康成人	5mg (ケトコナゾール: 200mg)	7 日間

V. 治療に関する項目

試験区分	試験の種類	対象	症例数	投与量	投与期間	
薬物相互作用	チオリダジン	クロスオーバー	健康成人	12	5mg (チオリダジン：50mg)	15日間
	リスペリドン	オープン	統合失調症患者 健康成人	24	5mg (リスペリドン：1,2,3,4mg)	7日間
	レボドパ/ カルビドパ	クロスオーバー	パーキンソン病患者 健康成人	51	プラセボ, 5mg (レボドパ/カルビドパ：～800mg)	15日間
第Ⅱ相試験	二重盲検	軽度・中等度アルツハイマー型認知症	161	プラセボ, 1mg, 3mg, 5mg	12週間	
第Ⅱ相試験	オープン	軽度・中等度アルツハイマー型認知症	133	3mg, 5mg, 7mg, 10mg	192週間	
第Ⅲ相試験	二重盲検	軽度・中等度アルツハイマー型認知症	468	プラセボ, 5mg, 10mg	12週間	
第Ⅲ相試験	二重盲検	軽度・中等度アルツハイマー型認知症	473	プラセボ, 5mg, 10mg	24週間	
第Ⅲ相試験	オープン	軽度・中等度アルツハイマー型認知症	763	5mg, 10mg	144週間	
第Ⅲ相試験	二重盲検	軽度・中等度アルツハイマー型認知症	818	プラセボ, 5mg, 10mg	24週間	

アリセプト錠で実施した臨床試験

3) 高度アルツハイマー型認知症（国内および外国）

試験区分	試験の種類	対象	症例数	投与量	投与期間
第Ⅱ相試験 (国内)	二重盲検	高度アルツハイマー型認知症	302	プラセボ, 5mg, 10mg	24週間
第Ⅱ相試験 (国内)	オープン	高度アルツハイマー型認知症	189	10mg	52週間
外国臨床試験 (米国等)	二重盲検	高度アルツハイマー型認知症	343	プラセボ, 10mg	24週間
外国臨床試験 (カナダ等)	二重盲検	中等度・高度アルツハイマー型認知症	290	プラセボ, 10mg	24週間
外国臨床試験 (スウェーデン)	二重盲検	高度アルツハイマー型認知症	248	プラセボ, 10mg	180日間

アリセプト錠で実施した臨床試験

4) レビー小体型認知症（国内）

試験区分	試験の種類	対象	症例数	1日投与量 ^b	投与期間
第Ⅱ相試験	プラセボ対照無作為化 二重盲検並行群間比較試験	Probable DLB ^a	139例 ^c	プラセボ, 3mg, 5mg, 10mg	12週
第Ⅱ相試験	非対照非盲検試験	Probable DLB ^a	108例 ^c 52週完了 81例	5mg (3mgへ減量可)	52週
第Ⅲ相試験	プラセボ対照無作為化 二重盲検並行群間比較試験	Probable DLB ^a	142例 ^c 52週完了 100例 うち全期間 実薬66例	0～12週 プラセボ, 5mg, 10mg 12～24週 プラセボ (16週以降 5mg), 5mg, 10mg 24～52週 10mg (5mgへ減量可)	52週

DLB = dementia with Lewy bodies

a : CDLB ガイドライン臨床診断基準に合致する probable DLB 患者

b : 漸増用量は記載せず、維持用量のみ記載

c : 安全性解析対象例数

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

健康成人男子を対象に単回投与試験 (0.3~10mg^{注)}、食事効果試験 (2mg^{注)}、単回) 及び 21 日間反復投与試験 (2mg^注/日) を実施した。10mg 単回投与時にはアセチルコリン刺激によると思われる消化器症状が高頻度で認められたが、8mg^{注)}以下の用量で認められた有害事象は軽度であり、安全性には問題なかった。临床上問題となる臨床検査値異常変動は認められなかった。

本剤の単回投与時の消失半減期が約 80 時間であることを考慮すると、本剤反復投与時の未変化体血漿中濃度が 10mg 単回投与の最高血漿中未変化体濃度を超えないと予測される反復投与の用量は 2mg^{注)}/日と判断された。2mg^{注)}/日反復投与試験の結果、安全性上問題となる所見は認められなかった。2mg^{注)}単回投与による食事効果試験においても安全性に問題は認められなかった。65 歳以上 85 歳未満の高齢者を対象に本剤 2mg^{注)}を単回投与した結果、忍容性に問題はなかった。

その後、後期臨床第Ⅱ相の前半段階での試験結果から、2mg^{注)}/日の用量ではアルツハイマー型認知症患者の認知機能を改善できず、3mg/日以上で用量反応関係を検討することが必要と考えられた。このため、健康成人男子を対象に本剤 5mg/日又は 8mg^{注)}/日を 14 日間反復投与する試験を追加した。5mg/日では 6 名中 2 名に副作用が認められたものの、いずれも軽度で一過性であり、また、臨床検査及びその他の検査において临床上問題となる変化が認められなかったことから、5mg 反復投与では安全性に問題はないと考えられた。8mg^{注)}/日では副作用の発現が多く、軽度から中等度の副作用が 6 名中 5 名に認められた。以上、反復投与試験の結果から 5mg/日が好ましいと判断された。

注) 承認用法及び用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1~2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。」、レビー小体型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1~2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により 5mg まで減量できる。」である。

(3) 用量反応探索試験

①アルツハイマー型認知症

10mg 単回投与において有害事象が高頻度でみられ、反復投与試験で安全性を確実に確保できる臨床用量は 2mg^{注)}/日であると判断された。そこで、2mg^{注)}/日を中心とした用量で種々の試験を実施し、投与期間の延長や認知機能評価尺度 ADAS-Jcog の使用によって有効性を検出しようと試みた。その結果、2mg^{注)}/日では明らかな有効性は認められなかった。一方、米国における臨床第Ⅱ相試験の結果、5mg/日で有効性及び安全性が認められた。以上から、後期臨床第Ⅱ相試験の後半の用量設定試験は、5mg/日まで増量することとした。

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 64 例を対象に、本剤 1mg^{注)}又は 2mg^{注)}を 1 日 1 回、8~12 週間投与するオープン試験を実施した。その結果、長谷川式簡易知的機能評価スケール (以下、HDS)、MMSE では改善はみられなかったが、臨床症状のうち知的機能の改善が示唆された (「軽度改善」以上の割合: 1mg^{注)}群 42% (13/31)、2mg^{注)}群 43% (12/28))。副作用及び臨床検査値の異常変動に高度なものは認められなかった⁷⁾。

アルツハイマー型認知症は慢性的に進行する疾患であり、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の有効性を証明する場合に適切な投与期間を検討する必要がある。また、本試験開始当時、アルツハイマー型認知症に対する米国 FDA ガイドライン案が公表され、認知機能の評価方法として ADAS-cog が推奨され、日本でもその日本語版 (ADAS-Jcog) が作成された。しかし、日本では ADAS-Jcog の使用経験が十分ではなかったため、用量設定試験を実施する前に、臨床評価方法としての ADAS-Jcog を用いた評価も検討する必要がある。したがって、臨床評価方法及び投与期間の妥当性を検討することを目的として、i)~iii) の 3 試験を実施した。投与量は 2mg^{注)}/日とした。更に、3mg/日以上の忍容性を確認するため、漸増法によるオープン試験を実施した。

V. 治療に関する項目

- i) 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 69 例を対象に、本剤 0.1mg^{注)}又は 2mg^{注)}を 1 日 1 回、8 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。有効性評価には認知機能検査として ADAS-Jcog、HDS、MMSE、臨床症状評価として Mental Function Impairment Scale (以下、MENFIS) 及び日常生活動作を評価する N (西村) 式 ADL を用いた。その結果、MENFIS 合計点の最終と投与前の差の平均値は 2mg^{注)}群、0.1mg^{注)}群それぞれ -2.5、-0.4 であり、2mg^{注)}群と 0.1mg^{注)}群との間に有意差が認められた ($p=0.046$ 、U 検定、MENFIS の得点低下は改善を示す)。しかし、HDS、MMSE 及び ADAS-Jcog の改善は 2mg^{注)}群でも認められなかった。ADAS の評価指標としての妥当性を検討することは本試験目的の一つであったが、試験に用いた用量あるいは投与期間が不十分であったためか、認知機能の変化を鋭敏にとらえることができるか否かを評価することは出来なかった⁸⁾。
 - ii) 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 46 例を対象に本剤 2mg^{注)}を 1 日 1 回、24~48 週間投与し、主に安全性を検討した。その結果、中等度の副作用が 1 例認められたのみで、臨床検査値の異常変動にも高度なものはみられなかった。したがって、安全性の観点からは 2mg^{注)}/日は長期間投与可能な用量と判断した。全般改善度の「改善」以上の割合は 24、48 週でそれぞれ 6% (2/35)、9% (2/22) であり、十分な改善率は得られなかった。
 - iii) 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 39 例を対象に、プラセボ又は本剤 2mg^{注)}を 1 日 1 回、24~48 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。有効性評価には HDS、MMSE、MENFIS 及び N 式 ADL を用いた。本試験の結果、最終全般改善度の「改善」以上の割合はプラセボ群 20% (3/15)、2mg^{注)}群 13% (2/15) であり、有効性が確認できなかった。副作用及び臨床検査値の異常変動に高度なものは認められなかった。長期投与においても 2mg^{注)}/日の有効性が確認できなかったことから、増量することが必要と判断した⁹⁾。
 - iv) 3mg/日以上安全性を検討するため、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 20 例を対象に、4 週間ごとに 3mg/日、4mg/日、5mg/日と強制漸増するオープン試験を実施した^{注)}。その結果、副作用は 20 例中 4 例にみられたが、重篤なものはなく、臨床検査値の異常変動も軽度であった¹⁰⁾。
- 注) アルツハイマー型認知症の承認用法及び用量は「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1~2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。」である。

②レビー小体型認知症

「V.-3.-(5) 検証的試験」の項参照。

1) 無作為化並行用量反応試験

①錠剤の並行用量比較試験

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症 190 例を対象に、プラセボ、本剤 3mg、5mg を 1 日 1 回、12 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。その結果、最終全般改善度、ADAS-Jcog 得点のいずれにおいても投与群間に有意差が認められなかった。組み入れられた患者の背景を調査したところ認知機能が正常に近い例が含まれていることが判明した。そこで、開票後に認知機能が正常に近い症例 (投与前 ADAS-Jcog が 15 点未満) を除いた層別解析を追加した結果、最終全般改善度の「改善」以上の割合は、プラセボ群 16% (7/43)、3mg 群 14% (6/42)、5mg 群 37% (14/38) であり、用量反応性が有意となり、3mg 群と 5mg 群の間に反応の変化点があることが示唆された ($p=0.007$ 、max t 検定)。また、プラセボ群と 5mg 群の対比較が有意となり、5mg 群がプラセボ群に比べて優った ($p=0.044$ 、Dunnet 型多重比較)。更に、投与前 ADAS-Jcog が 15 点未満の症例を除いた場合には、投与前と最終時を比較したときの ADAS-Jcog 変化度は、プラセボ群、

V. 治療に関する項目

3mg 群、5mg 群それぞれ-1.63 点、-1.75 点、-3.89 点となった。その結果、群間比較では用量反応性が有意となり、3mg 群と 5mg 群の間に反応の変化点があることが示唆された ($p=0.032$ 、max t 検定)。なお、この時のプラセボ群と本剤各投与群の対比較は有意とならなかった。

副作用の発現率はプラセボ群、3mg 群、5mg 群それぞれ 7% (4/59)、6% (4/64)、19% (12/64) であった。5mg 群では 12 例の副作用発現例のうち薬理作用に基づくと考えられる嘔気・嘔吐等の消化器系の副作用が 7 例に認められた。これらの消化器症状はすべて投与開始後 1 週間以内に発現し、症状は軽度から中等度で、投与継続もしくは中止により消失又は軽快した。また、臨床検査値の異常変動が散見されたが、ほとんどは一過性で軽度なものであり、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

以上から、全症例では用量反応関係を明らかにすることはできなかったが、開票後に追加した解析から、認知機能が正常に近い症例を除いた投与前 ADAS-Jcog が 15 点以上の軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症を対象にした場合には、用量反応性が有意となり、3mg 群と 5mg 群の間に反応の変化点があることが示唆された¹⁾。

②細粒の一般臨床試験

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症に対する本剤 0.5%細粒剤の 24 週間投与 (3mg/日を 1 週間投与後、5mg/日を 23 週間投与) における有効性、安全性をオープン試験にて検討した。主要評価項目である最終全般臨床症状評価では、PC (Protocol Compatible) 解析の対象となった 41 例において、「改善」以上の割合は 34% (14/41)、悪化率 (「軽度悪化」以下の合計%) は 20% (8/41) を示した。もう一つの主要評価項目である最終 ADAS-Jcog 得点変化において、投与直前からの変化量は-2.09 点で投与前に比べ有意な得点の減少 (改善) を示すことが確認された ($p=0.012$ 、Wilcoxon 符号付き順位検定)。また、副次的評価項目である MENFIS 及び家族又は介護者の印象において、投与直前からの変化量はそれぞれ-3.78 点、-2.46 点で投与直前に比べ有意に改善していることが確認された (MENFIS; $p=0.002$ 、家族又は介護者の印象; $p=0.021$ 、Wilcoxon 符号付き順位検定)。なお、CDR においては投与直前と比べ有意な変化は認められなかった。

副作用の発現率は 22% (12/54) で食欲不振、嘔吐等の消化器症状が主なものであった。ほとんどの副作用が軽度から中等度であったが、1 例のみ高度の不穏が認められた。本症例の不穏症状は投与終了後消失した。また、臨床検査値においては治療を必要とするような異常変動は認められなかった。以上より、本剤 0.5%細粒剤は軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症に対して有用な薬剤であることが確認された¹¹⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験・臨床効果

①軽度および中等度のアルツハイマー型認知症

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者 268 例を対象に本剤 5mg (3mg/日を 1 週間投与後、5mg/日を 23 週間投与) 又はプラセボを 24 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

最終全般臨床症状評価において 5mg 群はプラセボ群と比較して有意に優れていた ($p=0.000$ 、U 検定)。「改善」以上の割合は 5mg 群 17%、プラセボ群 13%、「軽度悪化」以下の割合は 5mg 群 17%、プラセボ群 43%であった。

最終全般臨床症状評価

判定 投与群		著明 改善	改善	軽度 改善	不変	軽度 悪化	悪化	著明 悪化	判定 不能	合計
		例数	19	40	36	15	4	0	1	
5mg	%	(1)	(16)	(34)	(31)	(13)	(3)	(0)	(1)	116
	区分%	(17)		(34)	(31)	(17)				

V. 治療に関する項目

プラセボ	例数	1	13	10	40	21	21	5	1	112
	%	(1)	(12)	(9)	(36)	(19)	(19)	(4)	(1)	
	区分%	(13)		(9)	(36)	(43)				

PC (Protocol Compatible) 解析を行っている。

認知機能を評価する Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) の日本語版である ADAS-Jcog 得点の推移を表に示す (最終解析対象: 205 例)。投与開始時との得点差の平均では、投与 12 週後より 5mg 群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた ($p < 0.05$ 、U 検定)。最終時の 5mg 群とプラセボ群の投与前後の変化量の差は 2.44 点であった。

ADAS-Jcogの経時変化

評価 時期	投与群	0週からの変化量 ^{*1}	変化量の群間比較
		平均値±S.E. (n)	平均差 ^{*2}
12週	5mg	-3.03±0.47 (106)	—
	プラセボ	-0.84±0.50 (101)	2.19
24週	5mg	-3.07±0.50 (96)	—
	プラセボ	-0.11±0.56 (86)	2.96
最終 ^{*3}	5mg	-2.70±0.48 (107)	—
	プラセボ	-0.26±0.52 (98)	2.44

PC解析を行っている。

(マイナス値は改善を示す。)

重症度評価尺度である Clinical Dementia Rating (CDR) 合計点の経時変化を表に示す (最終解析対象: 228 例)。投与開始時との得点差の平均では、投与 12 週後より 5mg 群がプラセボ群と比較して有意な改善が認められた ($p < 0.05$ 、U 検定)。

CDR合計点の経時変化

評価 時期	投与群	0週からの変化量 ^{*1}	変化量の群間比較
		平均値±S.E. (n)	平均差 ^{*2}
12週	5mg	-0.12±0.08 (113)	—
	プラセボ	0.23±0.10 (109)	0.35
24週	5mg	-0.14±0.13 (104)	—
	プラセボ	0.72±0.17 (95)	0.86

V. 治療に関する項目

CDR合計点の経時変化

評価時期	投与群	0週からの変化量 ^{※1}	変化量の群間比較
		平均値±S.E. (n)	平均差 ^{※2}
最終 ^{※3}	5mg	-0.10±0.12 (116)	—
	プラセボ	0.75±0.15 (112)	0.85

PC解析を行っている。

(マイナス値は改善を示す。)

※1: [各評価時期の値] - [0週時の値]

※2: [プラセボ群の0週からの変化量の平均値] - [5mg群の0週からの変化量の平均値]

※3: 最終時は原則として24週時の評価としたが、中止・脱落例については、12週以上の服薬がある場合の最終データを解析の対象とした。

なお、副作用の発現率は5mg群10% (14/136)、プラセボ群8% (10/131)であり、両群間に有意差は認められなかった。5mg群における主な副作用は消化器症状であり、下痢及び嘔気各3件(2%)、便秘2件(1%)、腹痛、嘔吐、食欲不振及び腹部膨満各1件(1%)であった。これらの症状を含めすべての症状において両群間の副作用発現率に有意差は認められなかった²⁾。

■ADAS-Jcog

認知機能を評価するための方法であり、「単語再生、口頭言語能力、言語の聴覚的理解、自発話における喚語困難、口頭命令に従う、手指および物品呼称、構成行為、観念運動、見当識、単語再認、テスト教示の再生能力」の項目より評価する。得点の範囲は0~70点(正常→重度)である。

■CDR

認知症の重症度を評価するための方法であり、「記憶・見当識・判断力と問題解決・社会適応・家族状況及び趣味・介護状況」について、患者の診察や周囲の人からの情報で評価する。健康(CDR 0)、認知症の疑い(CDR 0.5)、軽度認知症(CDR 1)、中等度認知症(CDR 2)、重度認知症(CDR 3)のいずれかに評定する。

②高度のアルツハイマー型認知症

高度のアルツハイマー型認知症患者302例を対象に本剤10mg(3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を18週間投与)、5mg(3mg/日を2週間投与後、5mg/日を22週間投与)又はプラセボを24週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

CIBIC plus(全般的臨床症状評価)において10mg群はプラセボ群と比較して有意に優れていた(最終解析対象:287例)。

最終時のCIBIC plus

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	判定不能	合計
	例数	0	7	35	20	19	9	0	0	
10mg	例数	0	7	35	20	19	9	0	0	90
	%	(0)	(8)	(39)	(22)	(21)	(10)	(0)	(0)	
5mg	例数	0	4	27	26	30	9	0	0	96
	%	(0)	(4)	(28)	(27)	(31)	(9)	(0)	(0)	
プラセボ	例数	0	6	18	30	34	11	1	1	101
	%	(0)	(6)	(18)	(30)	(34)	(11)	(1)	(1)	

V. 治療に関する項目

認知機能を評価する The Severe Impairment Battery (SIB) 得点の最終時の変化量を表に示す (最終解析対象：288 例)。投与開始時との得点差の平均では、5mg 群、10mg 群それぞれ、6.7 点、9.0 点であり、プラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時^{※1}の SIB

投与群	0 週からの変化量 ^{※2}	変化量の群間比較
	平均値±S.E. (n)	平均差 ^{※3}
10mg	4.7±1.1 (92)	9.0
5mg	2.5±1.0 (95)	6.7
プラセボ	-4.2±1.0(101)	—

(プラス値は改善を示す。)

※1：最終時は原則として 24 週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値]-[0 週の値]

※3：[各投与群の 0 週からの変化量の平均値]

- [プラセボ群の 0 週からの変化量の平均値]

なお、副作用の発現率は、プラセボ群、5mg 群、10mg 群でそれぞれ 21.0% (22/105)、28.7% (29/101)、46.9% (45/96) であり、10mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた (p<0.001; Fisher の直接確率法)。実薬群における主な副作用は消化器症状であり、3 例以上発現した消化器症状として、嘔吐が 14 例 (5mg 群：2 例、10mg 群：12 例)、悪心が 7 例 (5mg 群：4 例、10mg 群：3 例)、食欲不振が 6 例 (5mg 群：0 例、10mg 群：6 例)、食欲減退が 5 例 (5mg 群：1 例、10mg 群：4 例)、下痢が 5 例 (5mg 群：1 例、10mg 群：4 例)、便秘が 3 例 (5mg 群：1 例、10mg 群：2 例) に認められた。嘔吐の副作用発現率は、10mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた (p=0.035; Fisher の直接確率法)³⁾。

■ CIBIC plus

患者の臨床症状を 4 領域 (状態のあらし、認知機能、行動、日常生活動作能力) に分けて評価する方法である。それぞれの項目について患者と介護者に面接し、患者の症状について投与前と比較し、全般的な変化を「大幅な改善、中程度の改善、若干の改善、不変、若干の悪化、中程度の悪化、大幅な悪化」の 7 段階の評価と判定不能で評価する。CIBIC plus の評価は、評価の偏りを避けるために患者の担当医とは異なる医師を評価者としており、患者だけでなく介護者にも面接をする。

■ SIB

高度に障害された認知機能を評価するもので、高度の認知症患者を念頭において作成されている。SIB は高度例に対する認知機能検査として、信頼性の高い評価方法である。SIB は、社会的相互行為、記憶、見当識、注意、実行、視空間能力、言語、構成、名前への志向の 9 項目 (40 の質問項目) から構成され、患者との面接によって合計得点 100 点で評価する。

③ レビー小体型認知症

(1) レビー小体型認知症患者 (MMSE*得点: 10 点以上 26 点以下) 140 例を対象にアリセプト錠 10mg (3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 4 週間投与、次いで 10mg/日を 6 週間投与)、5mg (3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 10 週間投与)、3mg 又はプラセボを 12 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

全般臨床症状を評価する CIBIC plus において、3mg 群、5mg 群、10mg 群はいずれもプラセボ群と比較して有意に優れていた。

*Mini-Mental State Examination

V. 治療に関する項目

最終時の CIBIC plus

投与群	判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
	例数	1	3	13	8	1	0	0	
10mg	%	(4)	(12)	(50)	(31)	(4)	(0)	(0)	26
	例数	5	5	10	4	2	2	0	
5 mg	%	(18)	(18)	(36)	(14)	(7)	(7)	(0)	28
	例数	1	5	14	6	1	0	1	
3 mg	%	(4)	(18)	(50)	(21)	(4)	(0)	(4)	28
	例数	0	1	8	5	10	3	0	
プラセボ	%	(0)	(4)	(30)	(19)	(37)	(11)	(0)	27

認知機能を評価する MMSE 得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3mg 群、5mg 群、10mg 群それぞれ 1.8 点、4.1 点、2.8 点であり、全ての群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時^{*1}の MMSE

投与群	0 週からの変化量 ^{*2}	変化量の群間比較
	平均値±S.D. (n)	平均差 ^{*3}
10mg	2.3±3.2 (30)	2.8
5mg	3.5±3.2 (30)	4.1
3mg	1.2±3.8 (30)	1.8
プラセボ	-0.6±2.7 (28)	—

(プラス値は改善を示す。)

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価する NPI*-2 得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、3mg 群、5mg 群、10mg 群それぞれ -2.4 点、-3.6 点、-5.2 点であり、5mg 群、10mg 群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

* Neuropsychiatric Inventory

最終時^{*1}の NPI-2

投与群	0 週からの変化量 ^{*2}	変化量の群間比較
	平均値±S.D. (n)	平均差 ^{*3}
10mg	-5.1±4.6 (31)	-5.2
5mg	-3.4±3.9 (30)	-3.6
3mg	-2.2±6.1 (30)	-2.4
プラセボ	0.2±4.0 (28)	—

(マイナス値は改善を示す。)

本試験は探索的試験であり、主要評価項目は選択せず、評価項目毎・用量毎の検定の多重性も制御していない^{4) 5)}。

V. 治療に関する項目

■MMSE

認知機能を評価する方法で、「見当識、記銘、注意、計算、近時・遠隔記憶、了解、読書、書字・デザイン」から評価する。簡単に種々の認知能力を評価でき、さらに動作性能力も評価できる。得点の範囲は30～0点（正常→重度）である。

■NPI

介護者による精神症状を評価するための方法。妄想、幻覚、興奮、うつ、不安、多幸、無感情、脱抑制、易刺激性、異常行動の10項目につき、それぞれの頻度を1～4の4段階で、重症度を1～3の3段階で評価する。点数が高いほど頻度、重症度が大きいことを示している。各項目のスコアは頻度×重症度で表され（1～12点）、10項目で合計1～120点となる。

(2) レビー小体型認知症患者（MMSE 得点：10 点以上 26 点以下）142 例を対象にアリセプト錠 10mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を4週間投与、次いで10mg/日を6週間投与）、5mg（3mg/日を2週間投与後、5mg/日を10週間投与）又はプラセボを12週間投与する二重盲検比較試験を実施した。

認知機能を評価する MMSE 得点の最終時の変化量のプラセボ群との差は、5mg 群、10mg 群それぞれ 0.8 点、1.6 点であり、10mg 群でプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。

最終時^{※1}の MMSE

投与群	0週からの変化量 ^{※2}	変化量の群間比較
	平均値±S.E. (n)	平均差 ^{※3}
10mg	2.2±0.4 (49)	1.6
5mg	1.4±0.5 (43)	0.8
プラセボ	0.6±0.5 (44)	—

（プラス値は改善を示す。）

精神症状・行動障害のうち幻覚、認知機能変動を評価する NPI-2 得点の最終時の変化量では、5mg 群、10mg 群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

最終時^{※1}の NPI-2

投与群	0週からの変化量 ^{※2}	変化量の群間比較
	平均値±S.E. (n)	平均差 ^{※3}
10mg	-2.8±0.5 (49)	-0.7
5mg	-1.8±0.6 (45)	0.4
プラセボ	-2.1±0.6 (44)	—

（マイナス値は改善を示す。）

※1：最終時は原則として12週時の評価としたが、中止・脱落例については、最終データを解析の対象とした。

※2：[最終の値] - [0週の値]

※3：[各投与群の0週からの変化量の平均値]

- [プラセボ群の0週からの変化量の平均値]

本試験では、認知機能障害、精神症状・行動障害の両症状に対する本剤の有効性がプラセボに比較して優れているという検証仮説は検証されていない⁶⁾。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

①軽度及び中等度アルツハイマー型認知症

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症に対して本剤を 52 週間投与(3mg/日を 1 週間投与後、5mg/日を 51 週間投与)し、長期投与による本剤の安全性と有効性について検討した。全症例 265 例中安全性解析対象から除外された症例は 5 例であり、260 例を対象に安全性の解析を行った。概括安全度は、「安全性に問題なし」が 72.7% (189/260)、「安全性にやや問題あり」が 18.5% (48/260)、「安全性に問題あり」が 4.6% (12/260)、「安全性にかなり問題あり」が 4.2% (11/260) であった。有害事象の発現率は 45.0% (117/260) であり、このうち副作用は 27.3% (71/260) であった。

主な副作用は、本剤の薬理作用に基づくと考えられる消化器症状であった。副作用の程度は主に軽度から中等度であり、高度の副作用が 2 例(4 件)で認められたが、本剤を中止又は休薬することにより症状は消失又は軽快した。副作用の発現時期別では、投与 24 週後から 52 週後までの副作用発現率は投与初期と比較して低く、長期投与により副作用発現頻度が増加する傾向は認められず、新たに発現した特記すべき副作用は認められなかった。

これまでの国内の臨床試験で認められていない重篤な副作用として、ジストニア(筋緊張異常)、強直性間代性痙攣、胆道痛がみられているが、入院にて薬物治療等を行うことにより消失した。本剤のコリン賦活作用に基づく筋硬直や消化管機能亢進作用によって発現した可能性もあり、注意を要すると考えられた。臨床検査値異常変動発現率は、48.6% (126/259) であり、そのうち因果関係が否定できない異常変動発現率は 26.6% (69/259) であった。因果関係が否定できない異常変動が多く認められた項目は、トリプシン、P-アミラーゼ、アミラーゼであった。これらの膵酵素の異常値により中止した症例が 1 例認められたが、それ以外の症例では投薬は継続され、自覚症状もなく特に治療を要する程ではなかった。以上より本剤は長期投薬することにより、24 週以降に増加する特記すべき副作用及び臨床検査値異常変動は認められず、安全性に問題はないと考えられた。有効性解析対象例(PC 解析対象例) 178 例において最終全般臨床症状の改善率(改善以上)は 14.0% (25/178)、悪化率(軽度悪化以下)は 46.6% (83/178) であった。CDR 合計得点、MMSE、MENFIS の経時変化において、8 週後又は 12 週後に最も高い改善を示し、その後悪化傾向に推移し、24 週後と 36 週後の間で投与前と比較して悪化に転じた。患者又は介護者の印象は 24 週後に悪化に転じた。これらの結果から本剤は投与前と比較して少なくとも約 24 週間症状の進行を抑制したものと考えられる¹²⁾。

②高度アルツハイマー型認知症

高度アルツハイマー型認知症患者を対象とした二重盲検比較試験(プラセボ群、5mg 群、10mg 群、24 週間投与、以下 231 試験)の完了例を対象とし、漸増法を用いて 10mg/日の長期投与(52 週間)による安全性を検討した。なお、患者の症状によっては、5mg/日に減量可能とし、その後の症状の経過から 10mg/日に再び増量できることとした。

安全性解析対象集団 189 例における副作用の発現率は、51.3% (97/189) であった。主な副作用は、悪心 9.5% (18/189)、食欲不振及び下痢が各 6.3% (12/189)、食欲減退 5.8% (11/189)、不眠症及び嘔吐が各 4.2% (8/189)、落ち着きのなさ 3.7% (7/189) の順に高く、消化器症状が多かった。

本剤の薬理作用に基づくと考えられる消化器症状の副作用発現率は 27.0% (51/189) であった。時期別の消化器症状の副作用発現率を検討した結果、6~8 週の発現率が 16.8% (31/184) で最も高く、次いで 8~16 週の発現率が 6.1% (11/181)、2~6 週の発現率が 4.8% (9/188) で高かった。したがって、本剤の長期投与により遅発性の消化器症状の副作用が発現しやすくなる可能性は小さいと考えられた。また、消化器症状の副作用は 10mg/日へ増量した直後に最も発現しやすいと考えられたが、高度の消化器症状の副作用はなかった。

有効性解析対象集団 186 例で、認知機能に関して SIB で検討した。本治験(52 週間)において投

V. 治療に関する項目

与直前と比較して、少なくとも投与 24 週まで認知機能の改善が確認された。また、231 試験の 5mg 群及び 10mg 群で本剤を 24 週間投与した後の休薬（約 2～8 週間）により急速に認知機能が悪化することが確認された。

③レビー小体型認知症

レビー小体型認知症（DLB）患者を対象とした継続長期投与オープン試験

目的	臨床第Ⅱ相二重盲検比較試験（431 試験）を完了した DLB 患者におけるドネペジル塩酸塩 5mg/日長期投与の安全性及び有効性を検討する。また、5mg/日投与での治験継続困難例における 3mg/日投与の安全性及び有効性を探索的に検討する。
治験デザイン	多施設共同、オープンラベル、継続投与試験
対象	DLB 患者
試験方法	先行する 431 試験の終了から 8 週間までに、患者はドネペジル 3mg/日の 2 週間投与を開始し、その後ドネペジル 5mg/日を 50 週投与した。

DLB 患者を対象としたプラセボ対照の二重盲検比較試験（431 試験、3mg、5mg 又は 10mg/日の 12 週間投与）を完了した 108 例を対象とし、5mg の長期投与（最大 52 週間）による安全性及び有効性を検討した結果、発現時期別の有害事象に大きな偏りはなく、長期投与による遅発性の有害事象が発現する可能性は小さいと考えられた。

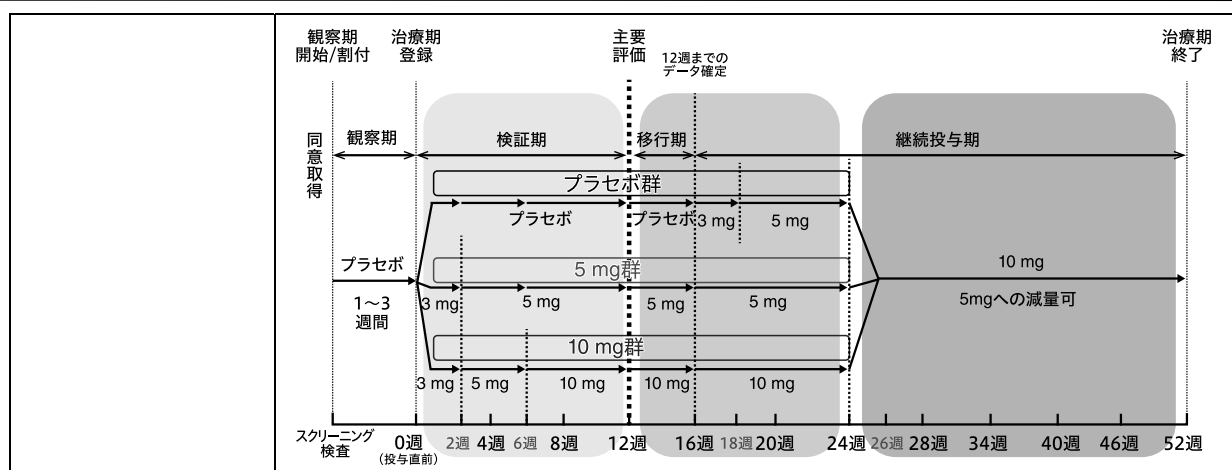
通期において最も多く認められた有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び挫傷（各 12 例、11.1%）であった。次いで、鼻咽頭炎、血圧上昇及び転倒（各 11 例、10.2%）、下痢（10 例、9.3%）、パーキンソニズム及び便秘（各 8 例、7.4%）、尿中血陽性及び尿中蛋白陽性（各 7 例、6.5%）、食欲減退、不眠症及び圧迫骨折（各 6 例、5.6%）が多くみられた。副作用については、パーキンソニズム及び便秘（各 6 例、5.6%）、転倒（5 例、4.6%）、下痢、悪心及び血圧上昇（各 4 例、3.7%）、食欲減退、精神症状、腹部不快感及び末梢性浮腫（各 3 例、2.8%）が多かった。

また、有効性については 431 試験の実薬群で認められた有効性評価項目の改善効果が 52 週投与においても維持されており、長期投与により減弱する可能性は小さいと考えられた。忍容性については、有害事象の発現により 3mg/日に減量した症例は 3 例と少なく、5mg/日の高い忍容性が示された。なお、3 例中 2 例は 3mg/日の服薬を継続した後に本治験を完了しており、3mg/日に減量することにより治療可能であった。

DLB 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び継続長期投与オープン試験

目的	主要目的：DLB 患者を対象に、MMSE を用いた認知機能、及び NPI-2（幻覚、認知機能変動）を用いた精神症状・行動障害を主要評価項目として、ドネペジル塩酸塩（5mg/日及び 10mg/日、12 週間投与）のプラセボに対する優越性を検証する。 副次目的：ドネペジル塩酸塩（5mg/日及び 10mg/日、12 週間投与）の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。さらに、ドネペジル塩酸塩 5mg/日及び 10mg/日長期投与の安全性及び有効性を検討する。
治験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、並行群間比較試験及びそれに続く継続投与試験
対象	DLB 患者
試験方法	本試験は、観察期 1～3 週間及び治療期 52 週間によって構成された。さらに、治療期は、プラセボ対照の二重盲検による検証期 12 週間と、検証期のデータを確定させるための期間としての移行期 4 週間、それに続く継続投与期 36 週間から成る。 治療期では、被験者は 5mg 群、10mg 群、又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為に割り付けられた。關鍵は、全被験者の治療期 12 週までのデータが固定された段階で行った。

V. 治療に関する項目



通期（5mg 群及び 10mg 群（実薬群合計）の被験者における長期安全性（投与期間：52 週間）において、実薬群合計で発現率が高かった主な有害事象は、鼻咽頭炎（17.7% [17/96]）、パーキンソニズム（12.5% [12/96]）であった。実薬群合計で 5%以上の被験者に認められた副作用はパーキンソニズム（10.4% [10/96]）のみであり、次いで、食欲減退及び不眠症（各 4.2% [4/96]）の発現率が高かった。なお、これらの副作用は、検証期において 5mg 群の 1 例に認められた不眠症を除き、いずれも軽度又は中等度の事象であった。

また、「消化器症状」、「パーキンソン症状」、「精神症状」、「不整脈」の通期における有害事象発現率（5mg 群、10mg 群、実薬群合計）は以下のとおりである。

①消化器症状

消化器症状の有害事象は、実薬群合計（5mg 群+10mg 群）で 31.3%（30/96）の被験者に認められた。また、実薬群合計で 5%以上の被験者に認められた消化器症状の有害事象（PT）は、下痢、食欲減退（各 6.3% [6/96]）、便秘、悪心（各 5.2% [5/96]）であった。なお、実薬群で認められた消化器症状の有害事象は、治療期 24 週以降に 5mg 群の 1 例に認められた腸閉塞（発現時投与量 10mg、治験薬との因果関係なし）を除き、いずれも軽度又は中等度の事象であった。

②パーキンソン症状

パーキンソン症状の有害事象は、実薬群合計（5mg 群+10mg 群）で 12.5%（12/96）の被験者に認められ、その PT 別の発現率は、パーキンソニズム 12.5%（12/96）、体幹前屈症 1.0%（1/96）であった。また、これらの有害事象は、いずれも軽度又は中等度の事象であった。

③精神症状

精神症状の有害事象は、実薬群合計（5mg 群+10mg 群）で 18.8%（18/96）の被験者に認められた。また、実薬群合計で 5%以上の被験者に認められた精神症状の有害事象（PT）は不眠症のみであった（6.3% [6/96]）。なお、実薬群で認められた高度の精神症状の有害事象は 5 例 10 件であり、このうち、治療期 24 週以降に認められたものは 2 例 3 件（幻視 [発現時投与量 10mg]、幻覚及び妄想症 [発現時投与量 5mg]、いずれも治験薬との因果関係はなし）であった。

④不整脈

不整脈に関する有害事象は、実薬群合計（5mg 群+10mg 群）で 9.4%（9/96）の被験者に認められた。また、実薬群合計の PT 別の不整脈に関する有害事象発現率は、いずれの事象も 5%未満であった。なお、実薬群で認められた不整脈に関する有害事象は、治療期 24 週以降に 10mg 群の 1 例に認められた意識消失（発現時投与量 5mg、治験薬との因果関係はなし）を除き、いずれも軽度又は中等度の事象であった。

有効性について、MMSE では検証期に認められた改善が 52 週においても維持された。5mg 群では

V. 治療に関する項目

10mg 増量後に点数が増加する傾向が認められ、特に 24 週時点での変化量が 3 点未満の集団では治療期 24 週に比して有意な増加が認められた。

NPI-2 でも、5mg 群では治療期 12 週から 52 週にかけて、10mg 群では治療期 4 週から 52 週にかけてベースラインに比して有意な減少が認められた。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①使用成績調査

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象とした使用成績調査を中央登録方式により実施した。

国内 526 施設より収集した 3474 例のうち、3240 例を安全性集計対象症例とした。副作用発現率は 10.7% (346/3240) であり、承認時までの臨床試験（二重盲検試験、用量検討試験、一般臨床試験）における副作用発現率 10.5% (48/457) と同程度であった。主な器官別大分類別副作用の発現率とその内訳は、胃腸障害 3.8% (122/3240、内訳：悪心 55 件、下痢 26 件、嘔吐 20 件、レッチング 13 件等)、精神障害 1.9% (63/3240、内訳：易興奮性 15 件、易刺激性 15 件、不眠症 10 件等)、代謝及び栄養障害 1.8% (59/3240、内訳：食欲不振 38 件、食欲減退 18 件等) であり、承認時までの臨床試験で発現した副作用の種類と大きく異なることはなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、最大投与量、肝機能障害の有無、併用薬剤の有無、投与期間により、副作用発現率に有意差が認められた。最大投与量別（副作用発現症例では発現時の投与量）の副作用発現率は 3mg/日未満 40.0% (2/5)、3mg/日 34.0% (119/350)、5mg/日 7.7% (223/2882) 及び 5mg/日超 66.7% (2/3) であり、3mg/日の患者で高かった。これは、投与初期に副作用が高い頻度で発現し、結果として 3mg/日未満及び初期投与量である 3mg/日の患者の副作用発現率が高くなったものと考えられた。肝機能障害の有無別については、「無」の患者の副作用発現率が 10.4% (330/3161)、「有」の患者では 20.3% (16/79) であった。肝機能障害の有無別に副作用発現率を検討したが、一定の傾向は認められず、副作用発現率の違いに影響する要因は特定できなかった。併用薬剤の有無別については、「無」の患者の副作用発現率が 8.1% (71/876)、「有」の患者では 11.6% (275/2364) であった。併用薬剤別の副作用発現率を検討したが、副作用をより多く引き起こす併用薬は特定できなかった。投与期間別の副作用発現率は、14 日以下 49.8% (123/247)、15 日以上 28 日以下 40.9% (81/198)、29 日以上 56 日以下 22.3% (58/260)、57 日以上 84 日以下 7.6% (30/395)、85 日以上 112 日以下 2.3% (33/1428)、113 日以上 140 日以下 2.8% (9/326)、141 日以上 168 日以下 3.5% (4/115) 及び 169 日以上 3.0% (8/270) であり、多くの症例において、投与初期に副作用が発現していた。また、投与後 14 日以内に発現した主な副作用は悪心 25 件、食欲不振 17 件、下痢 15 件等であった。

安全性集計対象症例 3240 例のうち、2846 例を有効性集計対象症例とした。全般臨床症状評価は、記憶・見当識等の知的機能、意欲・感情等の知的機能以外の精神機能、社会的行動、家庭内での生活等を総合して、投与 12 週間後（又は中止時）に投与直前と比較し、「著明改善、改善、軽度改善、不変、軽度悪化、悪化、著明悪化、判定不能」で評価した。その結果、判定不能を除いた 2805 例のうち、「軽度改善」以上と判断された症例の割合（以下、「有効率」という。）は 48.0% (1347/2805) であり、承認時までの臨床試験（国内臨床第Ⅲ相試験）の全般臨床症状評価による有効率 52.2% (60/115) と同程度であった。また、「軽度悪化」以下と判断された症例の割合（以下、「無効率」という。）は 6.7% (188/2805) であり、承認時までの無効率 16.5% (19/115) より高くなか

V. 治療に関する項目

った。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、入院・外来区分、併用薬剤の有無、投与期間により有効率に有意差が認められ、入院・外来区分、投与前重症度、投与期間により無効率に有意差が認められた。入院・外来区分では、「外来⇒入院」の患者が最も有効率が低く（39.7%、27/68）、無効率は高かった（14.7%、10/68）。全身状態や症状の悪化があった症例が「外来⇒入院」の患者に多く含まれていたため、無効率が高くなったと考えられた。投与前重症度別の無効率は軽度 5.3%（78/1458）及び中等度 8.2%（110/1347）であり、軽度の患者に比べて中等度の患者の無効率が高かった。併用薬剤の有無別の有効率は、「無」の患者 43.7%（330/755）及び「有」の患者 49.6%（1017/2050）であり、「有」の患者で高かった。併用薬剤別の有効率を検討したが、特に有効性に顕著な影響を及ぼす併用薬は特定できなかった。投与期間については、投与期間が短い症例で有効率が低く無効率が高かった。投与期間ごとの有効率が最も低かったのは 15 日以上 28 日以下の 21.6%（19/88）、無効率が最も高かったのは 14 日以下の 23.8%（5/21）であった。これは、投与期間が短いために累積投与量が少なく、有効量に達しなかった可能性が考えられた。

肝機能障害を有する患者については、肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は 20.3%（16/79）であり、肝機能障害「無」の患者の 10.4%（330/3161）に比較して有意に高かった。肝機能障害「有」の患者に発現した主な副作用は、悪心 3 件、血小板減少症、肝機能異常各 2 件であった。肝機能障害「有」の患者のみで発現した副作用は躁病、喘息、胃腸出血、筋痙縮及び腎機能障害各 1 件であったが、いずれも 1 件のみ発現した事象であり、肝機能障害「有」の患者で特異的に多いか否かの検討はできなかった。一方、肝機能障害「有」の患者の無効率は 8.8%（6/68）であり、肝機能障害「無」の患者の無効率 6.6%（182/2737）と比較して、有意差は認められなかった。

②特別調査 BPSD(幻覚・幻想、徘徊、攻撃的行動)を随伴する患者に対する調査

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症で、幻覚・妄想、徘徊、攻撃的行動のうち 1 つ以上の症状を有する患者で、本剤の有効性及び安全性を確認すると共に、BPSD に対する影響を検討した。

国内 67 施設から収集した 319 例のうち、252 例を有効性集計対象症例とした。有効性集計対象症例の患者背景は、女性が多く（66.7%）、平均年齢は 78.0 歳であった。また、79 例（31.3%）に本剤投与前から BPSD に対する処置薬が使用されていた。本剤の投与期間は平均 83.2 日であり、BPSD に対する処置薬は 85 例（33.7%）に併用されていた。

有効性の評価項目である BPSD の変化は、幻覚・妄想、徘徊、攻撃的行動について、各症状の変化を投与前と比較し、「良くなった、変わらない、悪くなった」の 3 段階で評価した。判定不能を除く症例に対する「良くなった」と評価された症例の割合を改善率、「悪くなった」と判断された症例の割合を悪化率とした。最終評価時の改善率は、幻覚・妄想 60.1%（95/158）、徘徊 59.6%（53/89）、攻撃的行動 65.6%（80/122）であった。いずれの症状も投与期間が長くなるに従って、改善率が上昇した。最終評価時の悪化率は、幻覚・妄想 1.3%（2/158）、徘徊 3.4%（3/89）、攻撃的行動 1.6%（2/122）であった。また、妄想・幻覚、攻撃的行動では、BPSD に対する処置薬（抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、睡眠薬等）の併用が「無」の症例で改善率が高かった。

認知機能については、改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）が実施された 96 例では、投与前 13.9 ± 5.7 （平均値 \pm S.D.）から最終評価時 14.9 ± 6.4 となり、有意に改善した。MMSE が実施された 41 例では投与前 17.9 ± 4.5 から最終評価時 19.2 ± 5.5 へと有意に改善した。

介護者の負担については、最終評価時、「負担なし」が 3.6%（8/222）、「負担は軽減した」が 54.1%（120/222）であった。一方、「負担は増加した」は 4.5%（10/222）であった。

以上より、本剤は認知機能障害のみならず、BPSD にも好影響を与え、約 6 割の患者で介護者の負担の軽減に結びついたと考えられた。逆に、本剤の投与がアルツハイマー型認知症患者の精神状態を過度に賦活して BPSD を悪化させ、介護者の負担を増加させる可能性は低いと考えられた¹³⁾。

③特別調査 ADL(日常生活動作)に対する影響及び中止例の予後に対する調査

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に、患者の日常生活動作（ADL）に対する本剤の影響を調査した。また、本剤投与後 12 カ月以内に投与を中止・終了した症例について、3 カ

V. 治療に関する項目

月間の追跡調査を行い、投与の中止・終了の理由と予後を調査した。

国内 103 施設から収集した 623 例のうち、446 例を有効性集計対象症例とした。有効性集計対象症例 446 例の患者背景は、女性が多く (66.4%)、平均年齢は 76.6 歳であり、90.1%が外来患者であった。認知症の重症度は、軽度 (FAST 4) が 71.1%、中等度 (FAST 5) が 28.9%であった。本剤の投与期間は平均 318.6 日で、68.2%の患者で併用薬が使用されていた。

ADL の評価である DAD (Disability Assessment for Dementia) は、総得点が投与前 59.2 ± 25.5 (平均値 \pm S.D.) から投与後最終 57.1 ± 26.9 となり、投与前に比較すると減少していたものの、有意な変化は認められなかった。また、ドメイン (基本的 ADL と手段的 ADL)、サブドメイン (「衛生」、「着衣」、「食事の用意」、「電話をかける」等) 別の得点も有意な変化は認められなかった。

DAD の総得点の変化量を目的変数とし、患者背景因子を説明変数とした重回帰分析を実施した結果、相対的に、罹病期間の長い症例、認知症の重症度が中等度より軽度の症例、合併症有りの症例で DAD の総得点の悪化の度合いが大きかった。合併症については、高血圧症等の個別の合併症の有無は、有意な説明変数として検出されず、特徴的に DAD 総得点に影響を与える合併症は特定できなかった。認知症の重症度については、投与前に軽度の症例は、投与後最終では、改善 27.4% (82/299)、不変 58.5% (175/299)、悪化 14.0% (42/299) であり、有意に改善方向に推移した。一方、投与前に中等度の症例は、改善 23.2% (29/125)、不変 57.6% (72/125)、悪化 19.2% (24/125) であり、有意な推移は認められなかった。

認知機能については、本剤の投与前後で HDS-R が実施された 202 例では、投与前 14.7 ± 5.4 から投与後最終 15.4 ± 6.1 になり、有意に改善した。また、MMSE が実施された 78 例では、投与前 16.8 ± 5.9 から投与後最終 17.0 ± 6.6 になり、有意差は認められなかった。

介護者の負担については、投与後最終で、「負担は軽減した」が 29.6% (112/378)、「負担は変わらない」が 46.8% (177/378)、「負担は増加した」が 23.5% (89/378) であった。評価時期別には、「負担は軽減した」症例の比率は、6 カ月後以降大きな変化はなかったが、投与期間が長くなるに従って「負担は変わらない」症例の比率は減少し、「負担は増加した」症例の比率は増加した。12 カ月後における「負担は増加した」症例の比率は 24.0% (55/229) であった。

調査票収集症例から本剤が投与されなかった症例及び投与 12 カ月後の投与状況が不明の症例を除いた 588 例において、12 カ月以内に本剤の投与が中止された症例は 40.3%、12 カ月以降も投与が継続された症例は 59.7%であった。中止理由は、「来院せず」が 108 例と最も多く、次いで「有害事象発現」44 例であった。

投与後 12 カ月以内に本剤の投与が中止され、中止後も 1 つ以上の有効性の評価項目の調査を実施できた症例 (予後調査集計対象症例) は 27 例であった。予後調査集計対象症例の DAD 総得点は、投与前 69.9 ± 21.5 、投与後最終 63.6 ± 24.6 、中止後最終 58.5 ± 27.5 であり、中止後最終では、投与前及び投与後最終と比較して有意に悪化した。

以上より、本剤の投与 12 カ月後まで ADL の評価尺度である DAD の得点は有意な低下がみられず、ADL の悪化を抑制した。また、約 7 割の患者では介護者の負担の軽減・維持が認められた¹⁴⁾。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

レビー小体型認知症患者を対象とした国内製造販売後臨床試験

レビー小体型認知症患者 (MMSE 得点 : 10 点以上 26 点以下) を対象に、本剤 10mg (3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 4 週間投与、次いで 10mg/日又は減量時 5mg/日を 6 週間投与) 又はプラセボを 12 週間投与する治療期 (二重盲検プラセボ対照) と、治療期を完了した被験者に本剤 10mg (治療期本剤群では 10mg/日又は減量時 5mg/日、治療期プラセボ群では 3mg/日を 2 週間投与後、5mg/日を 4 週間投与、その後は 10mg/日又は減量時 5mg/日) を 48 週間投与する継続投与期 (非盲検非対照) からなる製造販売後臨床試験を実施した。治療期では 160 例に本剤又はプラセボが投与され、主要評価項目である治療期における最終評価時の全般臨床症状 (CIBIC

V. 治療に関する項目

plus 総合評価)の分布において、プラセボ群と本剤群との間に有意差は認められなかった(p=0.408、2 標本 Wilcoxon 検定、最終解析の有意水準は両側 0.046)。

最終評価時の CIBIC plus

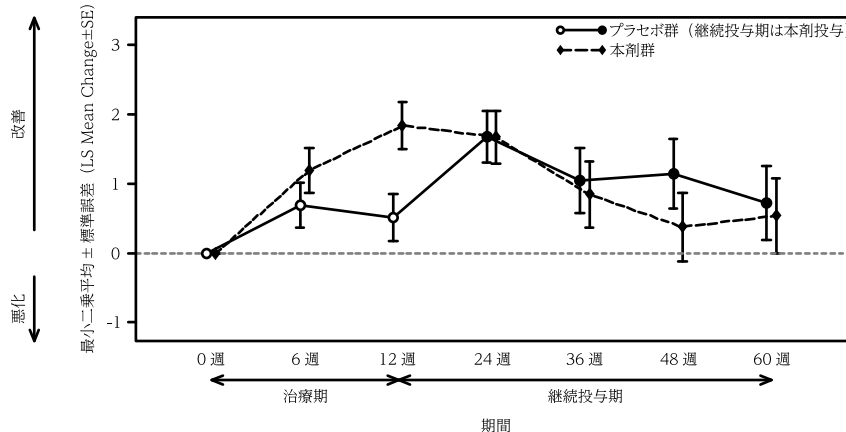
投与群		判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
			例数	例数	例数	例数	例数	例数	例数	
本剤	例数		1	10	22	17	19	5	0	74
	%		(1)	(14)	(30)	(23)	(26)	(7)	(0)	
プラセボ	例数		0	6	18	32	14	5	1	76
	%		(0)	(8)	(24)	(42)	(18)	(7)	(1)	

なお、投与開始前の幻視の有無別での治療期における最終評価時の全般臨床症状 (CIBIC plus 総合評価) の分布は以下のとおりであった。

最終評価時の CIBIC plus (幻視の有無別)

投与群			判定	著明改善	改善	軽度改善	不変	軽度悪化	悪化	著明悪化	合計
幻視あり	本剤	例数		1	10	14	9	11	3	0	48
		%		(2)	(21)	(29)	(19)	(23)	(6)	(0)	
	プラセボ	例数		0	3	14	19	10	4	1	51
		%		(0)	(6)	(27)	(37)	(20)	(8)	(2)	
幻視なし	本剤	例数		0	0	8	8	8	2	0	26
		%		(0)	(0)	(31)	(31)	(31)	(8)	(0)	
	プラセボ	例数		0	3	4	13	4	1	0	25
		%		(0)	(12)	(16)	(52)	(16)	(4)	(0)	

143 例が治療期を完了し、そのうち 139 例が継続投与期に移行し、105 例が継続投与期を完了した。副次評価項目である各評価時期 (治療期及び継続投与期) における MMSE のベースラインからの変化量の推移は下図のとおりであった。



プラセボ群は 12 週から本剤 3mg/日、14 週から 5mg/日、18 週から 10mg/日投与を開始(5mg/日への減量可)。投与群、時点、投与群と時点の交互作用を因子とし、MMSE のベースライン値及びスクリーニング期間の変化量を共変量とした MMRM (Mixed Model for Repeated Measures)。共分散構造は無構造とした。

各評価時期 (治療期及び継続投与期) における MMSE のベースラインからの変化量の推移

本試験では、全般臨床症状に対する本剤の有効性がプラセボに比較して優れているという検証仮説は検証されていない。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

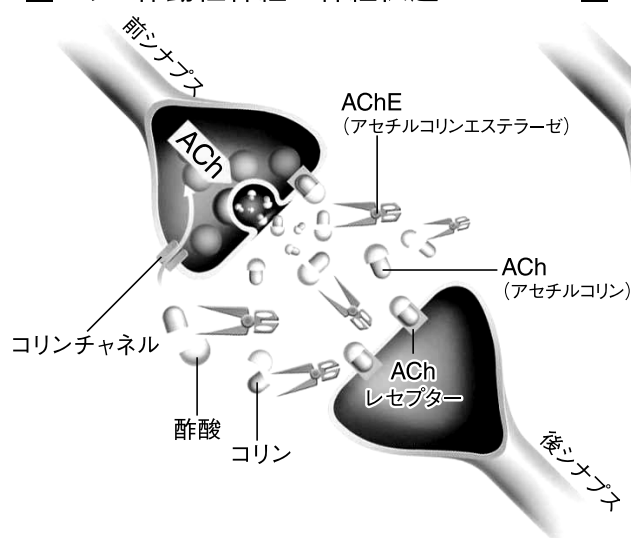
タクリン、リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩

2. 薬理作用

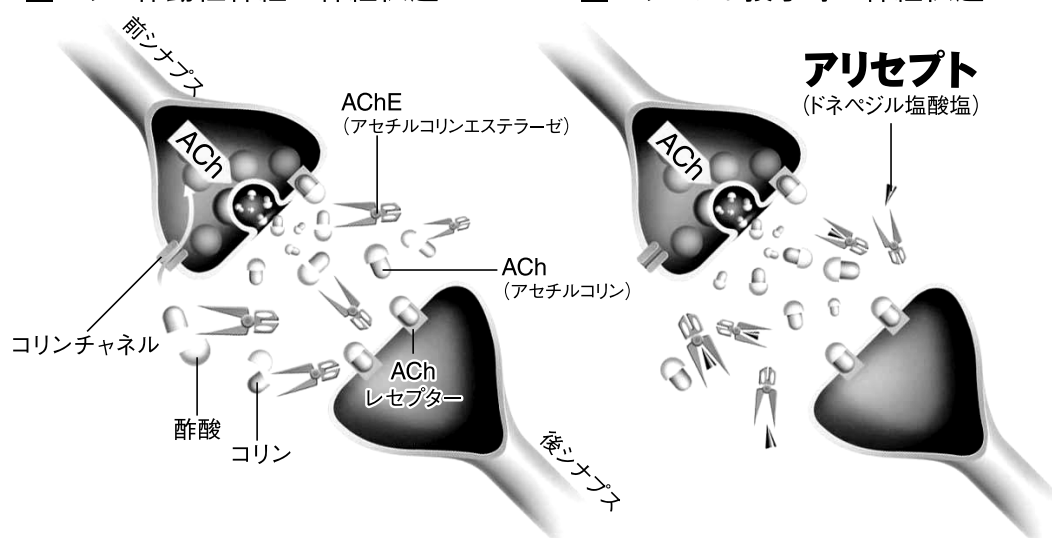
(1) 作用部位・作用機序

アルツハイマー型認知症では、脳内コリン作動性神経系の顕著な障害が認められている。本薬は、アセチルコリン（ACh）を分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼ（AChE）を可逆的に阻害することにより脳内 ACh 量を増加させ、脳内コリン作動性神経系を賦活する^{15) ~18)}。

■コリン作動性神経の神経伝達



■アリセプト投与時の神経伝達



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. AChE 阻害作用及び AChE に対する選択性 (*in vitro*)

コリンエステラーゼ（ChE）には神経に局在し神経活動と深い関わりを持つ AChE と、末梢組織や脳においてはグリア細胞に存在するブチリルコリンエステラーゼ（BuChE）があることが知られている。本薬は *in vitro* において AChE に対し強力で選択的な阻害作用を示す¹⁵⁾。

ドネベジル塩酸塩及びタクリンのAChE及びBuChE阻害作用

被験薬	IC ₅₀ (nmol/L)		IC ₅₀ 値の比 (BuChE/AChE)
	AChE活性	BuChE活性	
ドネベジル塩酸塩	6.7 ± 0.35	7400 ± 130	1100
タクリン	77 ± 1.4	69 ± 1.4	0.90

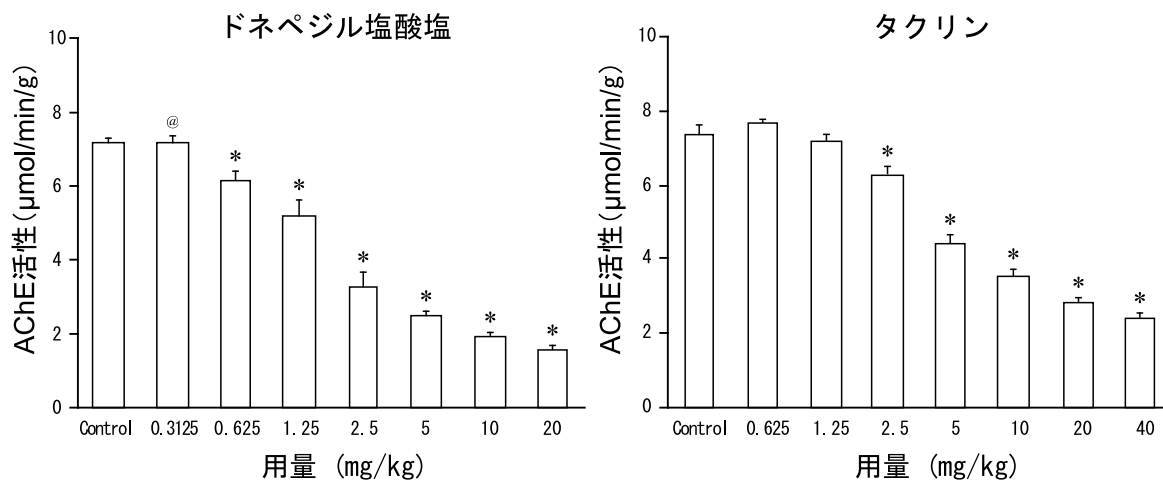
IC₅₀値（50%阻害濃度）は、4回の実験のMean ± S.E.を示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

2. 脳内 AChE 阻害作用及び ACh 増加作用

①脳内 AChE 阻害作用 (ラット)

本薬は 0.625~20mg/kg 経口投与で、ラット脳内の AChE を用量依存的に阻害する。タクリンは 2.5~40mg/kg 経口投与で、ラット脳内の AChE を用量依存的に阻害する。本薬はタクリンに比べ約 4 倍強力である¹⁶⁾。



ドネペジル塩酸塩及びタクリンのラット脳内 AChE 阻害作用

被検薬を単回経口投与 1 時間後に脳を摘出した。(Control は精製水を投与)

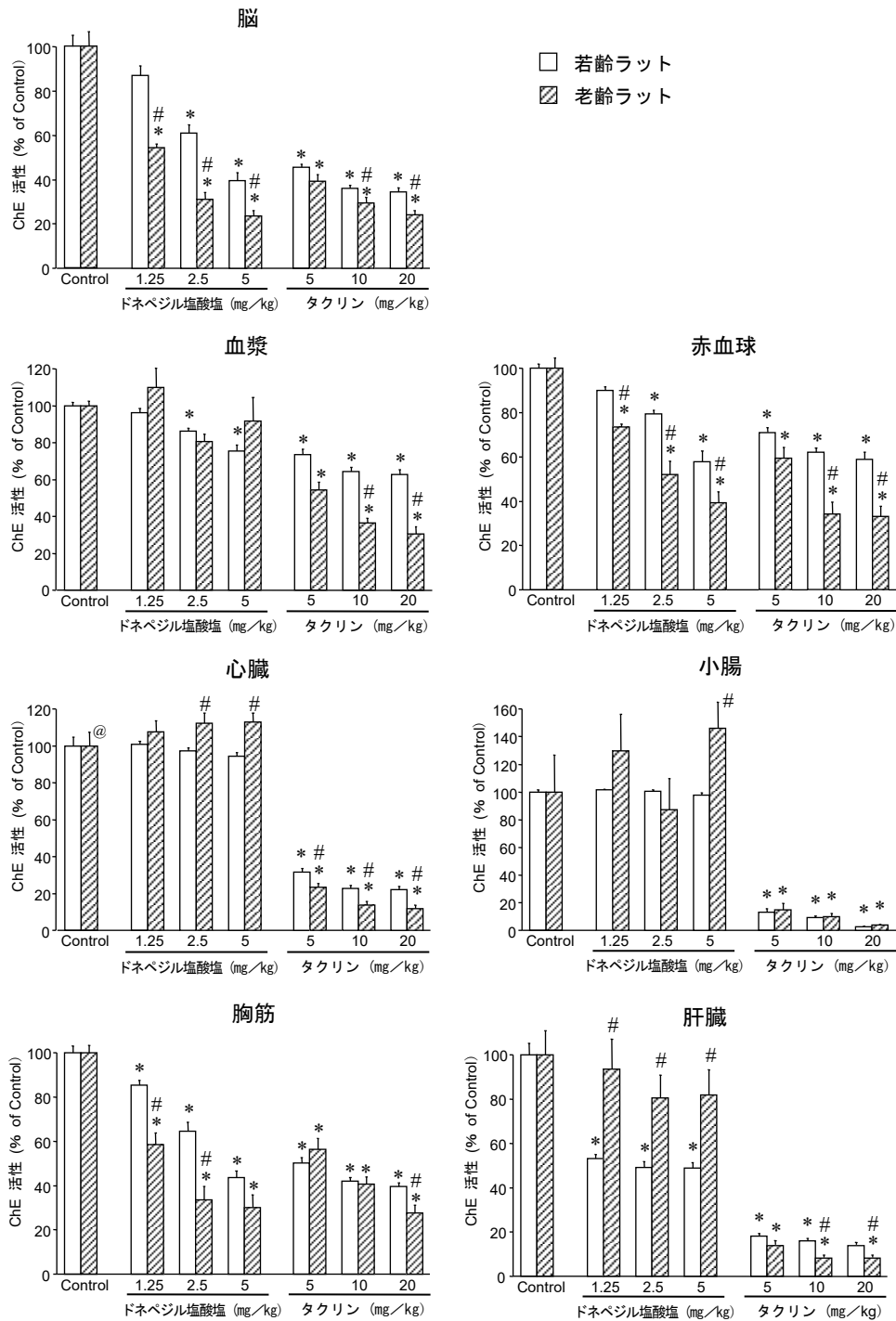
データは Mean ± S.E. を表す (n=5、ただし@は n=4)。

* : p < 0.05 (対照群との比較、Dunnett 型多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

②末梢組織中 ChE に対する作用 (ラット)

本薬の末梢組織 (心臓、小腸及び肝臓) の ChE に対する阻害作用はタクリンより弱い¹⁷⁾。



ドネペジル塩酸塩及びタクリンの老齢ラット及び若齢ラットの脳、血液及び末梢組織中 ChE に対する阻害作用

被検薬を単回経口投与 1 時間後に各組織を摘出した。(Control は精製水を投与)

データは Mean ± S.E. を表す (n=5、ただし @ は n=4)。

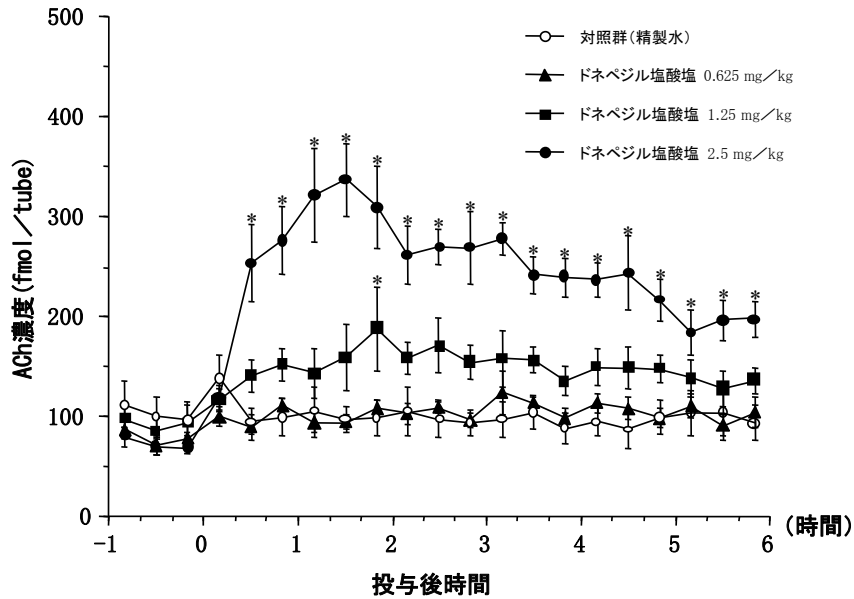
* : p < 0.05 (対照群との比較、Dunnett 型多重比較検定)

: p < 0.05 (対照群における若齢ラットとの比較、Student t-検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

3. 脳内 ACh 増加作用 (ラット)

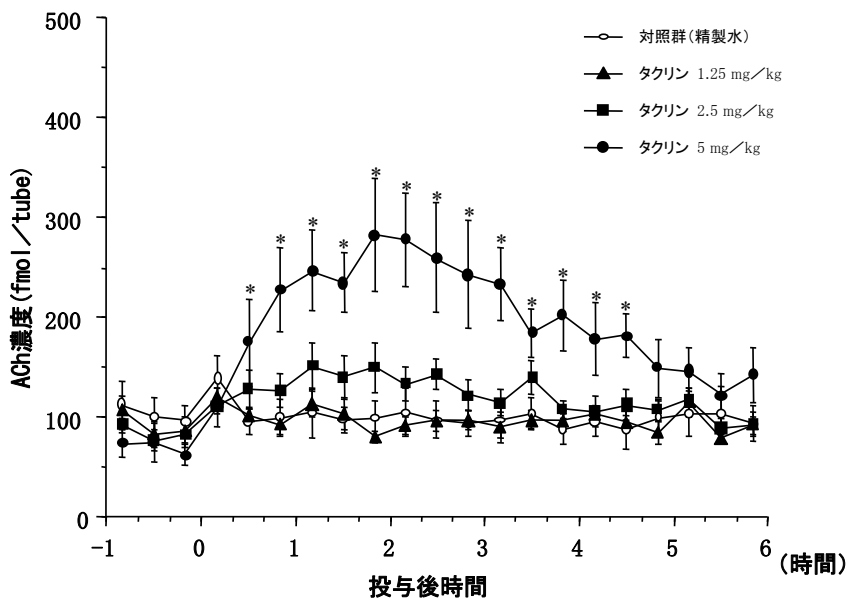
本薬は 2.5mg/kg 経口投与で、ラット海馬の細胞外 ACh 濃度を増加させる。タクリンは 5mg/kg 経口投与で効果を示す。本薬はタクリンに比べ約 2 倍強力である¹⁸⁾。



ラット海馬細胞外 ACh 量に対するドネペジル塩酸塩の効果

(Mean±S.E., n=6)

*: p<0.05(経時的分散分析後、Dunn 型多重比較検定)(両側)



ラット海馬細胞外 ACh 量に対するタクリンの効果

(Mean±S.E., n=6)

*: p<0.05(経時的分散分析後、Dunn 型多重比較検定)(両側)

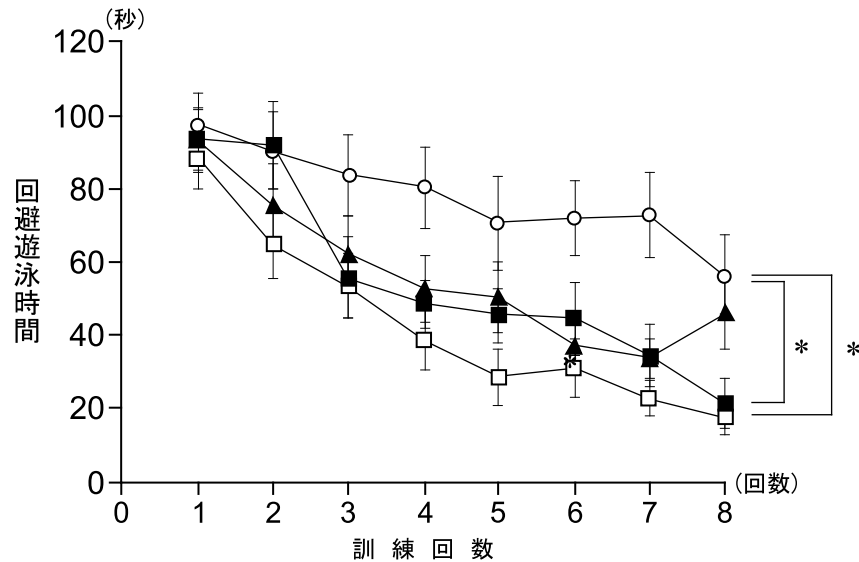
VI. 薬効薬理に関する項目

4. 学習障害改善作用（ラット）

種々の脳内コリン作動性神経機能低下モデルにおいて、経口投与により学習障害改善作用を示す。

①内側中隔野破壊ラットの水迷路課題学習の獲得障害に対する作用

海馬に投射するコリン作動性神経の起始核が存在する内側中隔野をキスカル酸注入により破壊したラットの水迷路課題学習の獲得障害に対し、本薬は 0.5 mg/kg 経口投与で改善作用を示す¹⁹⁾。



内側中隔野破壊ラットの水迷路課題学習獲得に及ぼすドネペジル塩酸塩経口投与の影響
(Mean ± S.E.)

* : $p < 0.05$ (経時的分散分析後、Dunn 型多重比較検定)

□ : 偽手術-生理食塩液投与群 (n=10)

○ : キスカル酸処置-生理食塩液投与群 (n=11)

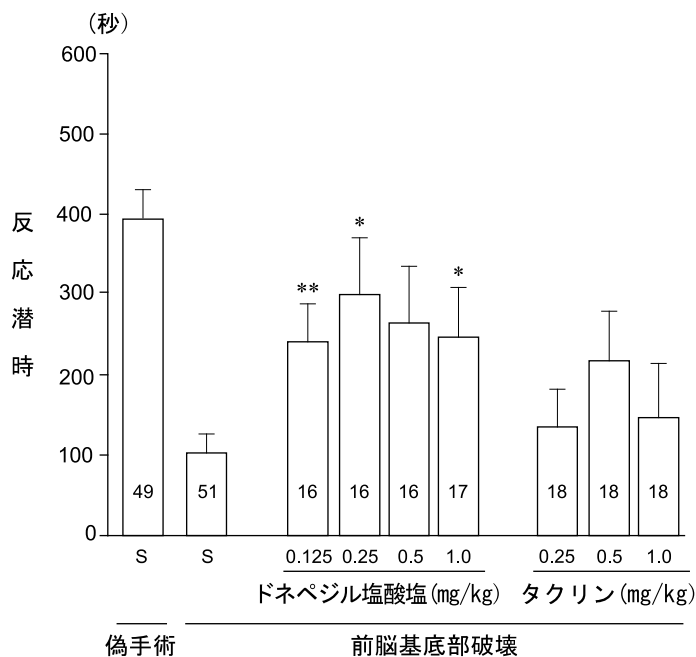
■ : キスカル酸処置-ドネペジル塩酸塩 (0.5 mg/kg) 投与群 (n=11)

▲ : キスカル酸処置-ドネペジル塩酸塩 (2.0 mg/kg) 投与群 (n=11)

VI. 薬効薬理に関する項目

②前脳基底部破壊ラットの受動回避反応の獲得障害に対する作用

大脳皮質に投射するコリン作動性神経の起始核が存在する前脳基底部を破壊したラットの受動回避反応の獲得障害に対し、本薬は 0.125、0.25 及び 1.0 mg/kg 経口投与で改善作用を示す²⁰⁾。



前脳基底部破壊ラットの受動回避反応獲得課題に及ぼすドネペジル塩酸塩経口投与の影響

データは Mean ± S.E. を表す

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (Mann-Whitney U-検定)

S: 生理食塩液投与

カラム内の数字は使用動物数を示す。

③スコポラミンによって引き起こされるラットの 8 方向放射状迷路課題の遂行障害に対する作用

抗コリン剤であるスコポラミンによって引き起こされるラットの放射状迷路課題の遂行障害に対し、本薬は 0.5 mg/kg 経口投与で改善作用を示す²¹⁾。

スコポラミンによって引き起こされるラットの 8 方向放射状迷路課題の遂行障害に対するドネペジル塩酸塩の作用

処置	例数	放射状迷路課題成績	
		誤選択数 (回)	走行時間 (秒)
生理食塩液 (スコポラミン処置前)	10	0.7 ± 0.30	65.6 ± 6.78
生理食塩液 / スコポラミン	10	7.5 ± 1.57 [#]	194.1 ± 18.62 [#]
ドネペジル塩酸塩 0.25 mg/kg / スコポラミン	10	5.3 ± 1.33	147.5 ± 21.12
ドネペジル塩酸塩 0.50 mg/kg / スコポラミン	10	3.3 ± 0.67 [*]	127.5 ± 18.32 [*]

スコポラミンは 0.50 mg/kg を腹腔内投与した。

(Mean ± S.E.)

[#]: $p < 0.05$ 、生理食塩液投与群のスコポラミン投与前後の値の比較 (paired t-検定)

*: $p < 0.05$ 、生理食塩液 / スコポラミン投与群との比較 (Dunnett 型多重比較検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

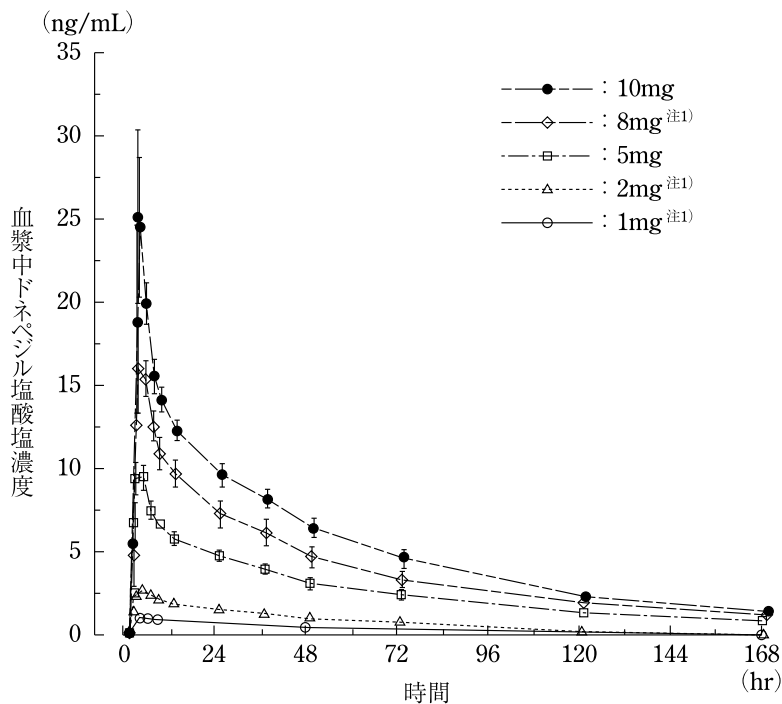
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

〈錠剤のデータ〉

健康成人男子を対象に錠剤を絶食下单回経口投与したときの平均血漿中濃度推移を図に示した。最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は投与量の増加に依存して高くなった。5mg 又は 10mg 単回投与時における薬物動態パラメータを表に示した。



健康成人男子に単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移 (錠剤)
(Mean \pm S.E., n=6)

健康成人男子に 5mg 又は 10mg 単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)
5mg	9.97 ± 2.08	3.00 ± 1.10	591.72 ± 155.87	89.3 ± 36.0	0.141 ± 0.040
10mg	28.09 ± 9.81	2.42 ± 1.24	1098.40 ± 304.63	75.7 ± 17.3	0.153 ± 0.043

CL/F : 総クリアランス

(Mean \pm S.D., n=6)

(参考)

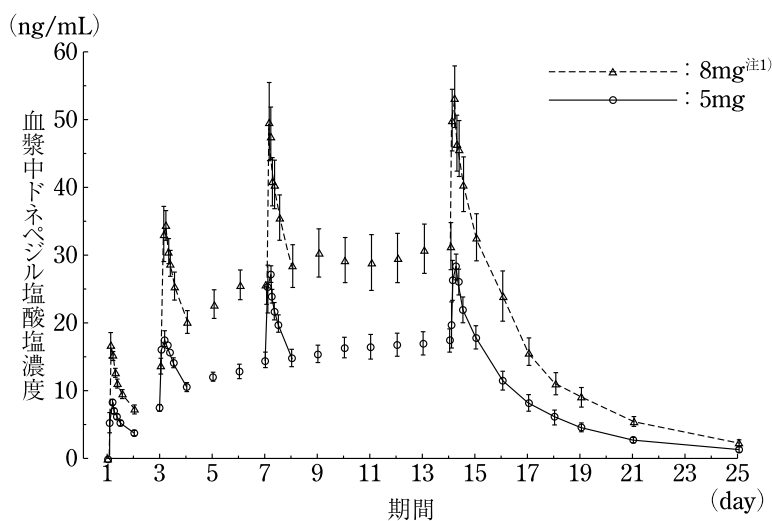
最高血中濃度到達時間

3.00 \pm 1.10hr (ドネペジル塩酸塩として 5mg 単回経口投与時)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与〈錠剤のデータ〉

健康成人男子を対象に、錠剤 5mg 又は 8mg^{注1)} を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。図に示すように、反復投与後の血漿中濃度は投与後約 2 週間で定常状態に達し、蓄積性あるいは体内動態に変化はないと考えられた。



健康成人男子に5mg又は8mg^{注1)}を1日1回14日間
反復経口投与したときの平均血漿中濃度推移（錠剤）
(Mean ± S.E., n=6)

健康成人男子に錠 5mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際の
血漿中ドネペジル塩酸塩の薬物動態パラメータ（投与 14 日目）

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
5mg	28.68 ±5.21	525.87 ±117.17	79.4 ±11.7	0.172 ±0.041

CL/F：総クリアランス

(Mean ± S.D., n=6)

健康成人男子（米国）を対象に、錠 3 又は 5mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した。上記の日本人のデータと比較して、日米での 5mg 群の最終投与後の消失半減期は日本人が 79.4 時間、米国人 67.3 時間であり、5mg 群における薬物動態パラメータを日米で比較すると両者間で統計学的な差は認められなかった。また、3mg 群の最終投与後の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ 血漿中濃度も 5mg 群と比べて投与量にほぼ応じた結果が得られた。

健康成人男子（米国）に錠 3、5mg を 1 日 1 回 21 日間反復した際の
血漿中ドネペジル塩酸塩の薬物動態パラメータ（投与 21 日目）

投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
3mg	19.0 ± 3.1	357.7 ± 64.0	72.9 ± 10.1	0.120 ± 0.020
5mg	30.8 ± 4.2	546.5 ± 52.6	67.3 ± 9.9	0.125 ± 0.016

(Mean ± S.D., n=6)

VII. 薬物動態に関する項目

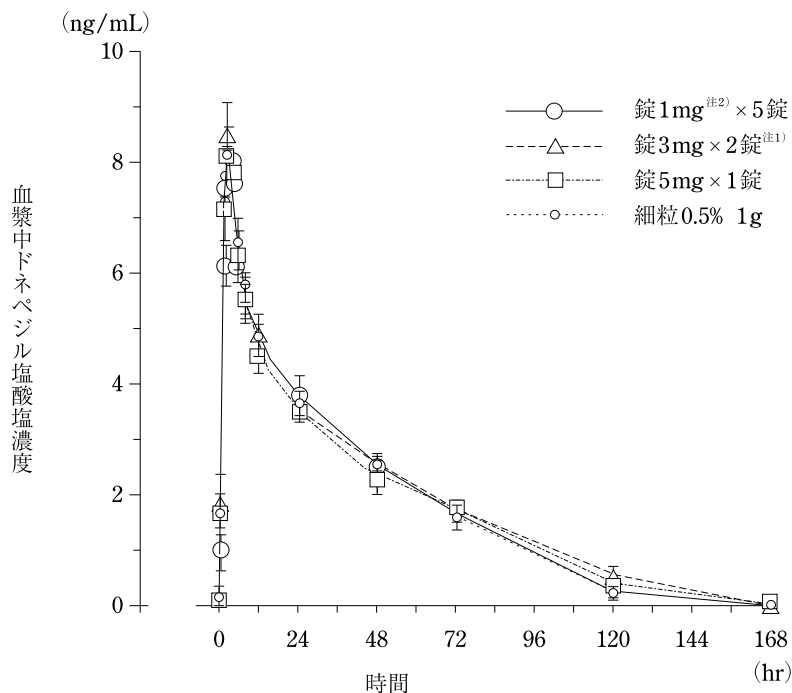
3) 生物学的同等性試験

〈錠〉

錠 10mg は錠 5mg と溶出挙動が同等であることを確認し、生物学的に同等とみなされた。

〈細粒 0.5%〉

健康成人男子 13 名を対象に細粒 0.5%、錠 1mg^{注2)}、錠 3mg、錠 5mg の生物学的同等性試験を実施した。その結果、 C_{max} 及び AUC_{0-168} の両方で、細粒 0.5% 1g について、標準製剤を錠 5mg×1錠、錠 3mg×2錠^{注1)}、錠 1mg^{注2)}×5錠とした場合のいずれにおいても、生物学的に同等であるとの結果が得られた。(錠 3mg×2錠^{注1)} については、実測値から得られた値に 5/6 を乗じた) 以上より、細粒 0.5% は、錠 5mg、錠 3mg、錠 1mg^{注2)} に対して、生物学的に同等であることが確認された。



健康成人男子に細粒0.5% 1g、錠 1mg^{注2)}×5錠、錠 3mg×2錠^{注1)} 又は錠 5mg×1錠を単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移
(Mean±S.D., n=13)

(錠 3mg×2錠^{注1)} については、実測値から得られた値に 5/6 を乗じた)

健康成人男子に 5mg 単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

投与群	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-168} (ng·hr/mL)
錠 1mg ^{注2)} ×5錠	7.90±1.51	290.78±78.27
錠 3mg ×2錠 ^{注1)}	8.88±2.03	313.82±90.08
錠 5mg ×1錠	8.71±1.74	294.21±83.95
細粒 0.5% 1g	8.68±2.10	291.78±78.90

(Mean±S.D., n=13)

(錠 3mg×2錠^{注1)}については、実測値から得られた値に 5/6 を乗じた)

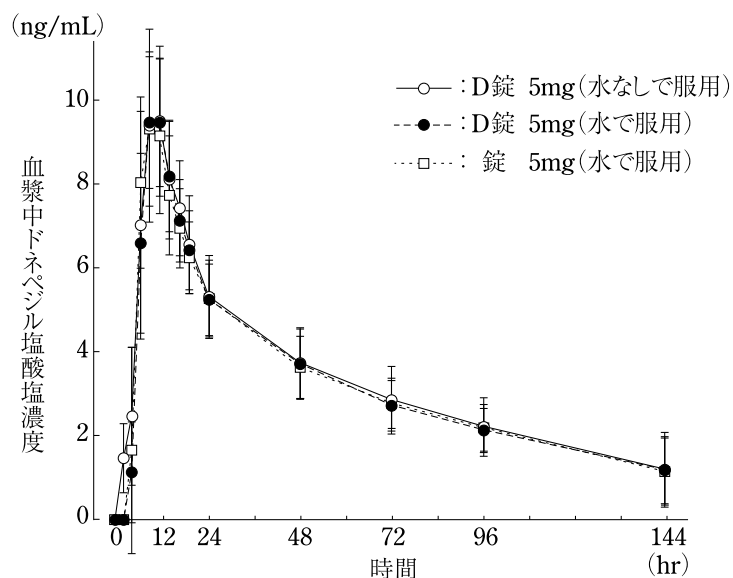
VII. 薬物動態に関する項目

〈D錠〉

健康成人男子を対象に実施した生物学的同等性試験の結果、錠 3mg と D錠 3mg (12名)、錠 5mg と D錠 5mg (12名) は、それぞれ生物学的に同等であることが確認された。

また、D錠 10mg は D錠 5mg と生物学的に同等とみなされた。

健康成人男子を対象に、D錠 5mg (水なしで服用)、D錠 5mg (水で服用) あるいは錠 5mg (水で服用) を絶食下单回投与したときの平均血漿中濃度推移は図のとおりであった。また、各投与群の薬物動態パラメータを表に示した。



健康成人男子にD錠 5mg又は錠 5mgを単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移

(Mean±S.D., n=12)

健康成人男子に D錠 5mg 又は錠 5mg 単回経口投与した際の薬物動態パラメータ

投与群	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-144} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
D錠 5mg (水なしで服用)	9.83 ±2.02	3.8 ±1.0	487.8 ±113.5	70.66 ±16.57
D錠 5mg (水で服用)	9.88 ±1.49	3.3 ±0.7	475.4 ±96.2	69.78 ±13.91
錠 5mg (水で服用)	9.93 ±1.90	2.8 ±0.7	479.7 ±97.4	69.35 ±10.11

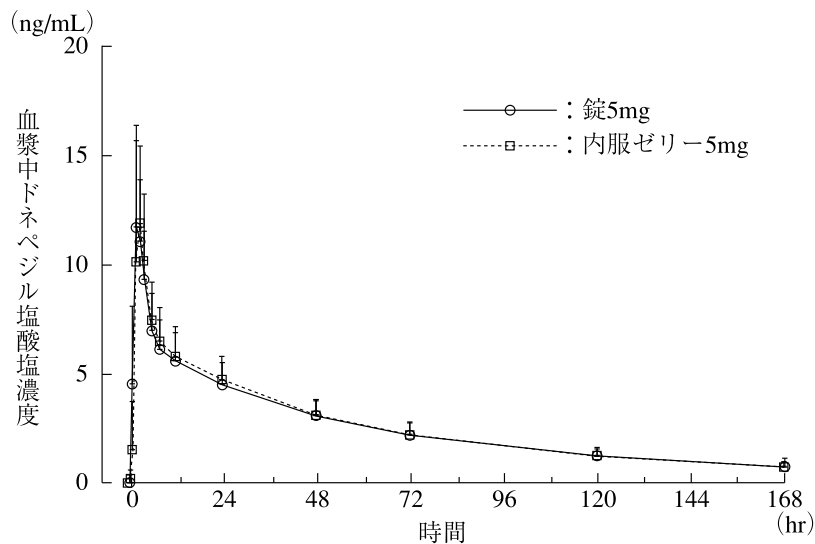
(Mean±S.D., n=12)

VII. 薬物動態に関する項目

〈内服ゼリー〉

健康成人男子を対象に実施した生物学的同等性試験の結果、錠 3mg と内服ゼリー 3mg (8 名)、錠 5mg と内服ゼリー 5mg (9 名) はそれぞれ生物学的に同等であることが確認された。また、内服ゼリー 10mg は錠 10mg と生物学的に同等とみなされた。

健康成人男子を対象に、内服ゼリー 5mg、錠 5mg を絶食下单回経口投与したときの平均血漿中濃度推移は図のとおりであった。また、内服ゼリー 5mg、錠 5mg 単回投与時における薬物動態パラメータを表に示した。



健康成人男子に内服ゼリー 5mg 及び錠 5mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移

(Mean + S.D., n=9)

健康成人男子に内服ゼリー 5mg 及び錠 5mg 単回経口投与した際の薬物動態パラメータ
(内服ゼリー剤及び錠剤)

投与群	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-168} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
内服ゼリー 5mg	12.70 ± 3.90	3.0 (2.0~4.0)	442.7 ± 102.8	62.2 ± 4.9
錠 5mg	12.25 ± 4.13	2.0 (2.0~3.0)	433.4 ± 107.4	64.3 ± 12.7

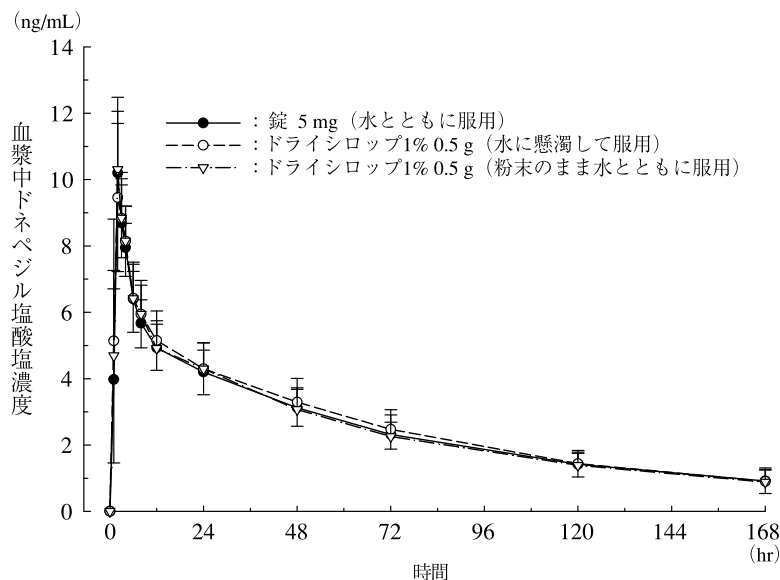
(Mean ± S.D., ただし t_{max} は中央値(最小値-最大値)、n=9)

VII. 薬物動態に関する項目

〈ドライシロップ〉

健康成人男子 12 名を対象に実施した生物学的同等性試験の結果、ドライシロップ 1% 0.5g、錠 5mg は生物学的に同等であることが確認された。

健康成人男子を対象に、ドライシロップ 1% 0.5g、錠 5mg を絶食下单回経口投与したときの平均血漿中濃度推移は図のとおりであった。なお、ドライシロップ 1% 0.5g は、水に懸濁して服用した場合と、粉末のまま水とともに服用した場合で検討した。



健康成人男子にドライシロップ1% 0.5g及び錠5mgを単回経口投与したときの平均血漿中濃度推移

(Mean±S.D., n=12, ただし錠5mgの投与後72hrではn=10、ドライシロップ1% 0.5g (粉末のまま水とともに服用)の投与後72hrではn=11)

健康成人男子に5mg 単回経口投与した際の薬物動態パラメータ (ドライシロップ剤及び錠剤)

投与量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
ドライシロップ 1% 0.5g (水に懸濁して服用)	9.97 ±1.64	2.0 (2.0-3.0)	443.35 ±90.73	65.43 ±10.71
ドライシロップ 1% 0.5g (粉末のまま水とともに服用)	10.55 ±1.78	2.0 (1.0-3.0)	428.09 ±80.41	68.86 ±12.96
錠 5mg	10.36 ±1.70	2.0 (2.0-3.0)	429.80 ±75.58	68.47 ±13.09

(Mean±S.D., ただし t_{max} は中央値(最小値-最大値)、n=12)

4) 高齢者、肝疾患及び腎機能障害患者における薬物動態

① 高齢者

高齢者を対象に錠 2mg^{注1)}を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、消失半減期が 1.5 倍と健康成人と比較して有意に延長したが、C_{max}、t_{max} 及び AUC に有意差は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

②肝疾患患者

アルコール性肝硬変患者（米国）を対象に錠 5mg を単回経口投与したとき、健康成人と比較して C_{max} が 1.4 倍高く有意差が認められたが、他の薬物動態パラメータに有意差は認められなかった²²⁾。

③腎機能障害患者

腎機能障害患者（英国）を対象に錠 5mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータには、健康成人と有意差は認められなかった²³⁾。

〈参考〉

血液透析を受けている末期腎不全患者を対象にアリセプト D 錠 3mg を単回経口投与した際の透析時および非透析時の薬物動態を検討したところ、透析時および非透析時のドネペジル塩酸塩の血中濃度-時間曲線および薬物動態パラメータのいずれもが近似しており、大きな差は認められなかった²⁴⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人男子を対象に吸収に及ぼす食事の影響を錠 2mg^{注1)} で検討した結果、摂食時投与の血漿中濃度は絶食時とほぼ同様な推移を示し、食事による影響は認められなかった。

2) 併用薬の影響

①シメチジン

錠 5mg、シメチジン 800mg、又は錠 5mg+シメチジン 800mg をそれぞれ 7 日間反復経口投与し、相互作用を検討した(米国)。併用投与により血漿中ドネペジル塩酸塩濃度の C_{max} 及び AUC は約 10% 上昇したが、その上昇は 20% 未満であり臨床的に問題とされない範囲と考えられた。また、併用群において投与 1 日目でシメチジンの C_{max} が高く、7 日目でシメチジンの t_{max} が短くなったが、シメチジンの体内動態としては大きな変化ではないと考えられた。

②ジゴキシン

錠 5mg、ジゴキシン 0.25mg、又は錠 5mg+ジゴキシン 0.25mg をそれぞれ単回経口投与した(米国)。その結果、ジゴキシンとの相互作用はないことが確認された。

③テオフィリン

テオフィリン徐放製剤、又は錠 5mg+テオフィリン徐放製剤をそれぞれ 10 日間反復経口投与し、相互作用を検討した(英国)。その結果、テオフィリンの体内動態に本剤は影響を及ぼさないことが確認された。

④ワルファリン

錠 5mg 及び 10mg を 19 日間反復経口投与し、投与期間中及び投与終了後の 2 回、ワルファリン 25mg を経口投与し、相互作用を検討した(英国)。その結果、本剤はワルファリンの体内動態及び薬理作用(プロトロンビン時間)に影響を及ぼさないことが確認された。

⑤抗パーキンソン病薬

薬物相互作用試験は実施していないが、レビー小体型認知症の国内臨床試験(341 試験)において、抗パーキンソン病薬(レボドパ製剤、ドパミン作動薬)併用の有無別の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度を比較し、抗パーキンソン病薬が血漿中ドネペジル塩酸塩濃度に及ぼす影響を検討した結果、抗パーキンソン病薬併用の有無と血漿中ドネペジル濃度との関連はみられなかった。

しかし、本薬は CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝されることから、抗パーキンソン病薬のうち、CYP3A4 阻害作用を有するブロモクリプチンメシル酸塩及びイストラデフィリンは本薬の代謝を阻害し、本

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

薬の曝露量を増加させる可能性があると考えた。そのため、プロモクリプチンメシル酸塩及びイストラデフィリンとの併用に関しては、添付文書の「併用注意」で注意喚起した。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータはモデルインディペンデント解析を行った。

(2) 吸収速度定数

$1.487 \pm 0.670 \text{hr}^{-1}$ (ドネペジル塩酸塩として錠 5mg 単回経口投与時)

(3) 消失速度定数

0.008hr^{-1} (ドネペジル塩酸塩として錠 5mg 単回経口投与時)

(4) クリアランス

$0.141 \pm 0.040 \text{L/hr/kg}$ (ドネペジル塩酸塩として錠 5mg 単回経口投与時の総クリアランス)

(5) 分布容積

$13.5 \pm 1.5 \text{L/kg}$ (ドネペジル塩酸塩として錠 2mg^{注)} 反復経口投与時)

(6) その他

該当しない

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

レビー小体型認知症患者を対象とした 341 試験から得られた定常状態の血漿中ドネペジル塩酸塩濃度データ (87 例、240 ポイント) を用いて母集団薬物動態解析を実施した。経口クリアランス (CL/F) に対する共変量として、年齢、体重、性別、AST、ALT、総ビリルビン、アルブミン、Al-P、クレアチニンクリアランス、CYP2D6 遺伝子型、CYP2D6 阻害剤の併用、CYP3A4 阻害剤の併用について検討した結果、統計学的に有意なものは認められなかった。また、ベイズ推定によって計算された 5mg 及び 10mg の投与 12 週時の CL/F は、それぞれ 0.149 及び 0.153L/h/kg であった。

過去のアルツハイマー型認知症患者を対象とした臨床試験結果の統合解析の結果、AD 患者における CL/F は、5mg 及び 10mg でそれぞれ 0.168 及び 0.156L/h/kg であった。このことから、本薬はレビー小体型認知症患者においてもアルツハイマー型認知症患者と類似した薬物動態を示すと考えられた。

注 1) 承認用法及び用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1~2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。」、レビー小体型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1~2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により 5mg まで減量できる。」である。

注 2) 1mg 錠は承認されていない。

(1) 解析方法

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

〈参考〉

胆管カニュレーションを施した雄性ラットに¹⁴C-ドネペジル塩酸塩(1mg/kg)を単回経口投与したとき、投与後24時間までの胆汁中及び尿中に投与放射エネルギーの各々72.2%及び23.7%が排泄され、この時の糞から投与放射エネルギーの0.38%が回収された。このことから、吸収率は95%以上であることが示された²⁵⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

〈参考〉

ラットにおけるドネペジル塩酸塩の脳内移行は速やかであり、その濃度は血漿中濃度に準じて推移した。また、脳内ドネペジル塩酸塩濃度は、血漿中濃度よりも3.16~10.7倍高い値を示した。¹⁴C-ドネペジル塩酸塩をラットに経口投与した時の脳内放射能は、そのほとんどがドネペジル塩酸塩であり、代謝物の血液-脳関門の透過性は低かった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

〈参考〉

非絶食下妊娠13日目及び19日目のラットに¹⁴C-ドネペジル塩酸塩(1mg/kg)を単回経口投与し、胎児移行性を検討した。

妊娠19日目の投与後3及び8時間の胎児中の放射能濃度は、母動物の血漿中放射能濃度の各々4.3倍、2.0倍高く、投与放射能の一部が胎盤関門を通過し、胎児が¹⁴C-ドネペジル塩酸塩及び代謝物に曝露されることが認められた。胎児中放射能濃度が最も高い妊娠19日目の投与後3時間においては、胎児1匹当たりへの放射能の移行量は投与量の0.09%であった²⁶⁾。

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉

授乳中ラットに¹⁴C-ドネペジル塩酸塩(1mg/kg)を単回経口投与し、放射能の乳汁中移行を検討した。乳汁中放射能濃度は投与後2時間に最高濃度に達し、その値は207.0ng eq./gであった。また、この時の血漿中放射能濃度は、144.8ng eq./gであった。その後、乳汁中放射能濃度は速やかに低下し、投与後48時間には2.5ng eq./gとなった。乳汁中放射能濃度の推移は血漿中放射能濃度に準じて推移した。投与後2時間における乳汁/血漿比は1.70であり、投与48時間後には0.97に低下した。また、AUC_{0-48hr}の乳汁/血漿比は1.11であった。以上の結果、ラット新生児1匹当たりの放射能の最高1日摂取量は約160ng eq./dayと算出され、これは母動物に投与した投与量の0.05%未満に相当した²⁶⁾。

(4) 髄液への移行性

・外国人のデータ

脳髄液中濃度は3.0±1.2ng/mLであり、その時の血漿中濃度(16.5ng/mL)に対する割合は18.4±7.1%であった。(米国での5mg反復投与)

〈参考〉

「VII-5-(5)その他の組織への移行性」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

(参考)

雄性ラットに ^{14}C -ドネペジル塩酸塩を単回及び反復投与した時、放射能は速やかに各組織に分布し、特に胃腸管、肝臓、腎臓、副腎及び膵臓に高い放射能が認められた。小脳、大脳皮質、海馬、視床下部、延髄及び線条体における放射能濃度は、血漿あるいは他組織の濃度より低かった。脳においては顕著な放射能の局在性は認められなかった。単回投与及び反復投与 14 日目の投与後 24 時間では、胃腸管以外の全ての組織において放射能濃度は 0.5 時間時点よりも著しく低下していた。また、各投与後 24 時間のそれぞれの組織中濃度は近似していた。反復投与 14 日目の投与後 168 時間においては、ほとんどの組織中放射能濃度は定量限界未満であり、ドネペジル塩酸塩及び代謝物の著しい蓄積はなかった。

雄性ラットに ^{14}C -ドネペジル塩酸塩を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与 (1mg/kg/日) した時の組織中放射能濃度

組 織	放射能濃度 (ng eq./g or mL)				
	第 1 日		第 14 日		
	投与後 0.5 時間	投与後 24 時間	投与後 0.5 時間	投与後 24 時間	投与後 168 時間
副腎	445.4±220.1	111.7±30.5	792.8±103.5	107.3±15.4	2.5±1.3
大動脈	184.7±50.0	13.6±1.6	303.7±33.4	27.3±1.3	13.0±1.1
血球	24.5±5.5	1.8±0.2	49.0±2.1	3.0±1.3	BQL
骨髄	91.1±49.4	13.7±2.9	173.1±24.4	13.8±2.6	BQL
小脳	41.0±19.5	2.9±0.7	85.6±9.1	2.5±0.6	BQL
大脳皮質	45.4±22.8	2.7±0.7	97.4±10.4	2.5±0.4	BQL
眼球	27.3±7.1	2.5±0.5	53.6±4.9	4.2±0.5	BQL
脂肪(褐色)	171.6±77.5	14.4±4.1	283.8±46.7	16.1±3.0	2.1±0.1
脂肪(末梢)	40.8±19.1	9.0±2.5	72.4±13.4	10.3±1.8	BQL
ハーダー腺	139.6±81.5	61.3±7.7	339.6±61.7	75.5±15.3	1.7±0.1
心臓	85.1±29.5	5.2±0.7	165.7±10.6	8.0±2.2	BQL
海馬	41.5±20.4	3.0±0.7	67.8±18.1	BQL	BQL
脳下垂体	105.3±55.7	BQL	157.7±22.8	17.7±3.0	BQL
視床下部	45.5±22.2	BQL	93.5±11.1	2.3±0.4	BQL
腎臓	493.9±136.5	33.7±3.0	864.7±32.5	36.5±1.9	7.0±0.2
大腸壁	851.4±127.0	229.4±8.7	1147.8±202.3	426.1±9.9	1.5±0.8
肝臓	1862.4±244.2	90.7±13.6	2929.4±232.5	98.7±6.4	12.5±3.3
肺	217.8±86.5	13.8±2.6	463.8±39.3	15.8±2.2	2.5±0.4
リンパ節	130.9±63.8	25.3±3.6	273.4±32.4	24.0±4.5	0.5±0.3
延髄	46.1±20.6	4.2±1.0	92.7±10.4	3.4±0.5	BQL
筋肉(骨格筋)	40.2±16.6	2.9±0.6	75.5±11.0	3.1±0.4	BQL
神経(坐骨)	69.0±19.7	10.0±2.2	96.4±11.9	11.7±1.2	BQL
膵臓	388.9±176.7	366.3±104.0	1260.7±153.1	258.5±45.1	BQL
血漿	93.7±8.0	7.1±1.6	124.5±3.9	4.2±0.9	BQL
前立腺	124.2±64.0	32.2±6.8	198.6±36.8	28.0±4.7	0.5±0.3
精囊	58.9±27.5	9.4±1.8	102.5±13.6	15.3±2.7	0.5±0.3
皮膚	66.7±23.1	16.4±1.2	119.2±9.9	19.5±2.1	2.0±0.5
小腸壁	3877.7±645.3	176.7±7.6	6603.7±642.8	265.3±8.9	2.9±0.3
脊髄	48.4±19.5	4.8±1.1	155.5±70.8	4.2±0.8	BQL
脾臓	171.7±88.9	14.1±3.9	397.9±55.2	18.9±4.2	2.8±0.1
胃壁	10242.5±2564.1	150.2±28.7	9166.5±235.3	137.6±47.7	1.6±0.8
線条体	45.4±22.7	2.6±0.8	95.4±10.4	1.6±0.8	BQL
顎下腺	189.3±91.5	33.8±10.2	474.5±125.7	43.1±10.4	1.7±0.3
精巢	47.8±16.0	31.0±3.6	126.0±16.5	47.4±8.2	3.0±0.4
胸腺	75.8±37.3	12.7±2.8	204.1±42.3	17.2±6.1	BQL
甲状腺	173.5±72.4	7.6±3.9	331.1±56.2	25.3±4.2	BQL
気管	245.2±103.8	7.9±4.4	230.5±50.4	14.3±2.2	BQL
膀胱	103.4±4.7	23.0±7.4	249.0±51.9	44.9±11.0	BQL
大静脈	115.5±22.8	BQL	119.4±12.9	BQL	BQL
血液	63.2±7.6	4.5±0.8	93.6±1.9	3.5±0.3	BQL

BQL: 定量限界未満

(Mean±S.E., n=3)

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

In vitro 試験において、ヒト血漿蛋白結合率は 88.9%であり、*in vivo*での血清蛋白結合率は 92.6%であった。

注) 承認用法及び用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1~2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。」、レビー小体型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1~2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

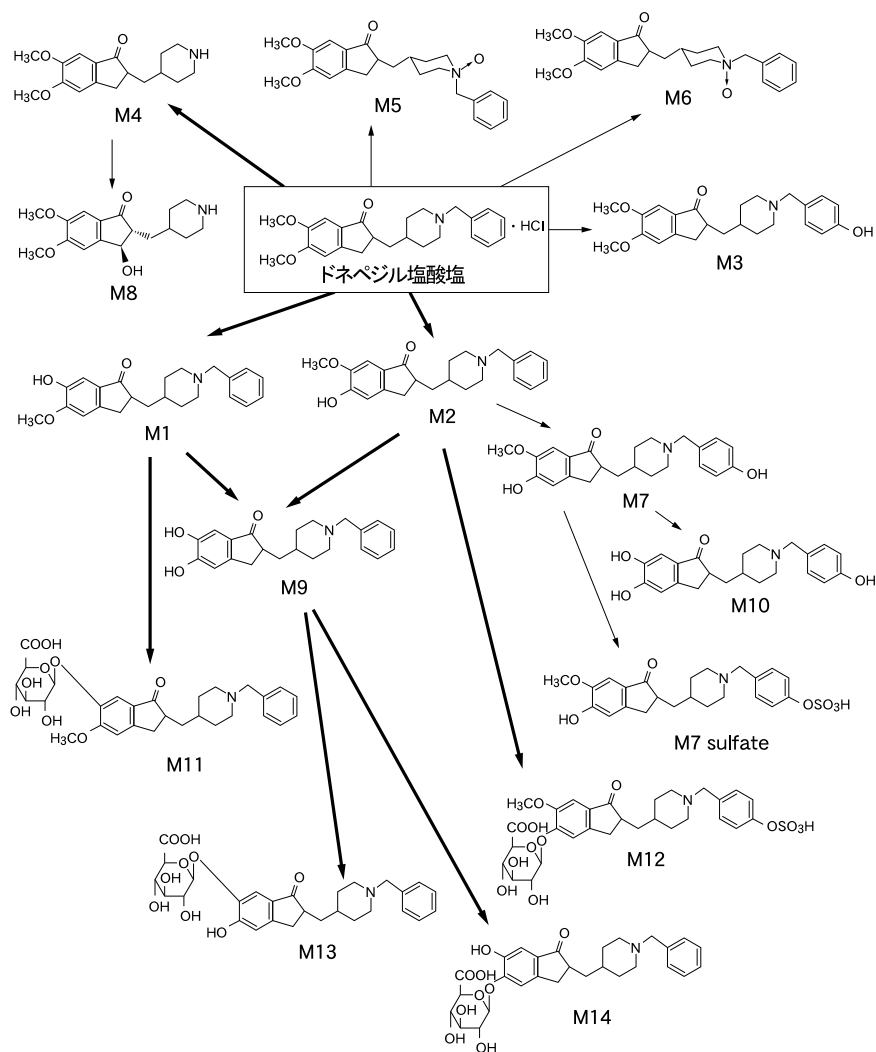
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト肝ミクロソームを用いた検討からドネペジル塩酸塩は投与後、主として肝臓においてN-脱アルキル体(M4)に代謝される。また、O-脱メチル化反応により生成したM1及びM2は、さらにグルクロン酸抱合を受けて、排泄される。

〈参考〉

ドネペジル塩酸塩を投与したラットから採取した尿及び糞を用いて、代謝物の単離・精製を行い、Mass及びNMRを用いてその構造決定を行った。以下にラット及びイヌにおける推定代謝経路を示す^{25) 27)}。



ドネペジル塩酸塩推定代謝経路

————— 主たる代謝経路

————— その他の代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

N-脱アルキル体(M4)は主としてCYP3A4により、O-脱メチル体(M1及びM2)は主としてCYP2D6により生成する²⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

〈参考〉

ラットにおける 1mg/kg 経口投与時の生物学的利用率は 56.1%であった。これは、初回通過効果に起因するものと考えられた。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

〈参考〉

ラットの脳ホモジネートを用いた *in vitro* での試験では、主代謝物のうち M1 及び M3 HCl は、ドネペジル塩酸塩とほぼ同程度の AChE 阻害作用を有していた。一方、M2、M4 HCl、M5 HCl 及び M6 HCl の AChE 阻害作用は、ドネペジル塩酸塩の 1/110~1/2000 であった。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に尿中に排出される。

(2) 排泄率

健康成人男子を対象に錠 2mg^{注)} を単回経口投与したとき、投与後 7 日目までに尿中に排泄された未変化体は投与量の 9.4%であり、代謝物を含めると 29.6%であった。また、10mg の単回経口投与後、11 日目までに排泄された未変化体は尿中で 10.6%、糞中で 1.7%であった。未変化体及び代謝物を合計した尿中排泄率は 35.9%であり、糞中排泄率は 8.4%であった。

注) 承認用法及び用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1~2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。」、レビー小体型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1~2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により 5mg まで減量できる。」である。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

「VII.-1.- (2)-4) 高齢者、肝疾患及び腎機能障害患者における薬物動態」の項参照。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象に錠 5mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータには、健康成人のそれと有意差は認められなかった²³⁾ (外国人データ)。

(2) 肝機能障害患者

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

アルコール性肝硬変患者を対象に錠 5mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して肝疾患患者の Cmax が 1.4 倍高く有意差が認められたが、他のパラメータに有意差は認められなかった²²⁾ (外国人データ)。

(参考)

血液透析を受けている末期腎不全患者を対象にアリセプト D 錠 3mg を単回経口投与した際の透析時および非透析時の薬物動態を検討したところ、透析時および非透析時のドネペジル塩酸塩の血中濃度-時間曲線および薬物動態パラメータのいずれもが近似しており、大きな差は認められなかった²⁴⁾。

(3) 高齢者

高齢者を対象に錠 2mg^{注)} を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは健康成人と比較して、消失半減期が 1.5 倍有意に延長したが、Cmax、tmax 及び AUC に有意な差は認められなかった。

注) 承認用法及び用量は、アルツハイマー型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1~2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。」、レビー小体型認知症では「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg から開始し、1~2 週間後に 5mg に増量し、経口投与する。5mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する。なお、症状により 5mg まで減量できる。」である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な副作用につながるおそれがある。また、本剤はピペリジン骨格を有する化合物であることより、本剤又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者は投与禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 レビー小体型認知症では、日常生活動作が制限される、あるいは薬物治療を要する程度の錐体外路障害を有する場合、本剤の投与により、錐体外路障害悪化の発現率が高まる傾向がみられていることから、重篤な症状に移行しないよう観察を十分に行い、症状に応じて減量又は中止など適切な処置を行うこと。[11.1.6 参照]

8.2 定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。

8.3 他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ガランタミン等）と併用しないこと。

8.4 アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症では、自動車の運転等の機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤により、意識障害、めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう患者等に十分に説明すること。

（解説）

8.1 本剤は AChE 阻害剤であり、線条体のコリン系神経を亢進することにより、錐体外路症状を誘発する可能性がある。

レビー小体型認知症を対象とした臨床試験では、12 週間の投与において、パーキンソン症状に関する有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して大きな違いは認められなかった。しかし、パーキンソン症状が比較的強いと考えられる集団（Hoehn & Yahr の重症度分類 III の集団、UPDRS part III が中央値を超える集団、抗パーキンソン病薬を併用している集団）において、当該事象の発現率が実薬群で高まる傾向がみられた。

また、長期投与では、パーキンソン症状に関する有害事象が 12.4%（30/241 例）に発現し、その発現率はアルツハイマー型認知症よりも高いと考えられた。パーキンソン症状が比較的強いと考えられる集団（Hoehn & Yahr の重症度分類 III の集団、UPDRS part III が中央値を超える集団、抗パーキンソン病薬を併用している集団）では、当該事象の発現率が高まる傾向が示された（それぞれ 24.1%、16.4%、

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

28.3%)。

これらの所見及び本薬の薬理作用を考慮し、設定した。

8.2 「高度アルツハイマー型認知症」の効能追加に伴い、本剤を投与すべきでない患者の選択に関する重要な基本的注意事項として設定した。高度アルツハイマー型認知症の患者のうち、意思疎通がはかれない、寝たきりの状態又は身体症状が悪化した患者には、本剤を漫然と投与しないこと。

また、「レビー小体型認知症」の効能追加に伴い、「定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認し、」を設定した。アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症に対して投与する場合、本剤の有効性が得られていないにもかかわらず漫然と投与される可能性もあるため、本剤が適切な対象に使用されているか、定期的に認知機能検査を行う等患者の状態を確認する必要があることから設定した。

8.3 本剤と他のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有するアルツハイマー型認知症治療剤との併用について、適正使用の観点から併用すべきではないと判断し設定した。

8.4 本剤服用による自動車運転の事故を未然に防ぐため、設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者、電解質異常（低カリウム血症等）のある患者

QT 延長、心室頻拍（torsades de pointes を含む）、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）等があらわれることがある。[11.1.1 参照]

9.1.2 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者

迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。

9.1.3 消化性潰瘍の既往歴のある患者

胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。

9.1.4 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者

気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。

9.1.5 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者

線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。

(解説)

9.1.1 心疾患や低カリウム血症等の背景を有する症例において、QT 延長等から重篤な不整脈に至った症例が報告されている心疾患や低カリウム血症等の背景を有する症例において、QT 延長等から重篤な不整脈に至った症例が報告されている。

9.1.2 本剤のコリン作動性作用により迷走神経が刺激され、徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。

9.1.3 本剤のコリン作動性作用により迷走神経が刺激され、胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。

9.1.4 本剤のコリン作動性作用により迷走神経が刺激され、気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。

9.1.5 線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療での有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

動物実験（ラット経口 10mg/kg）で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。

（解説）

9.5 動物実験（ラット 10mg/kg 経口投与）で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている²⁶⁾

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ラットに¹⁴C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。

（解説）

9.6 ラットに¹⁴C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている²⁶⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児に対する使用経験がなく、その安全性は確立していない。また、小児は本剤の適応対象ではない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝される。[16.4 参照]

（解説）

「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スキサメトニウム塩化物水和物	筋弛緩作用を増強する可能性がある。	併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。
コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロニウム塩化物 ベタネコール塩化物 アクラトニウムナパジシル酸塩 コリンエステラーゼ阻害剤 アンベノニウム塩化物 ジスチグミン臭化物 ピリドスチグミン臭化物 ネオスチグミン等	迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。	本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) 阻害作用による。
プロモクリプチンメシル酸塩 イストラデフィリン		併用薬剤のチトクローム P450 (CYP2D6) 阻害作用による。
キニジン硫酸塩水和物等		
カルバマゼピン デキサメタゾン フェニトイン フェノバルビタール リファンピシン等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450 (CYP3A4) の誘導による。
中枢性抗コリン剤 トリヘキシフェニジル塩酸塩 ピロヘプチン塩酸塩 マザチコール塩酸塩水和物 メチキセン塩酸塩 ビペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起こす可能性がある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 QT 延長 (0.1~1%未満)、心室頻拍 (torsades de pointes を含む)、心室細動、洞不全症候群、洞停止、高度徐脈 (各頻度不明)、心ブロック (洞房ブロック、房室ブロック)、失神 (各 0.1~1%未満)

心停止に至ることがある。[9.1.1 参照]

11.1.2 心筋梗塞、心不全 (各 0.1%未満)

11.1.3 消化性潰瘍 (胃・十二指腸潰瘍) (0.1%未満)、十二指腸潰瘍穿孔 (頻度不明)、消化管出血 (0.1%未満)

本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍 (胃・十二指腸潰瘍)、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血があらわれることがある。

(解説)

消化器系の副作用の発現の機序として、本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌の亢進、消化管運動の促進が考えられる。また、消化管出血については、下部消化管出血を引き起こす可能性がある。

11.1.4 肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (0.1~1%未満)、黄疸 (頻度不明)

(解説)

平成 14 年 5 月 1 日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡により、「重大な副作用」に「黄疸」を追記した。国内において発売後に、「黄疸」を伴った肝機能障害症例が報告されている。

11.1.5 脳性発作 (てんかん、痙攣等) (0.1~1%未満)、脳出血、脳血管障害 (各 0.1%未満)

11.1.6 錐体外路障害 (アルツハイマー型認知症 : 0.1~1%未満、レビー小体型認知症 : 9.5%)

寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがある。[8.1 参照]

(解説)

平成 12 年 11 月 6 日付厚生省医薬安全局安全対策課長通知医薬安第 129 号により、重大な副作用に「錐体外路障害」が追記された。

11.1.7 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.1%未満)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

(解説)

平成 13 年 4 月 25 日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡により、「Syndrome malin (悪性症候群)」を追記した。国内において発売後に、「Syndrome malin (悪性症候群)」が報告されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

（解説）

平成 17 年 5 月 11 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知薬食安発第 0511001 号により、「横紋筋融解症」を追記した。

11.1.9 呼吸困難（0.1%未満）

（解説）

平成 14 年 1 月 9 日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡により、「重大な副作用」に「呼吸困難」を追記した。

11.1.10 急性膵炎（0.1%未満）

（解説）

平成 15 年 4 月 30 日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡により、「重大な副作用」に「急性膵炎」を追記した。国内の自発報告症例が報告されている。

11.1.11 急性腎障害（0.1%未満）

（解説）

平成 16 年 5 月 12 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡により、「急性腎不全」を追載された。その後、平成 29 年 3 月 14 日付、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課事務連絡に基づき、「急性腎不全」という用語を「急性腎障害」に変更した。

11.1.12 原因不明の突然死（0.1%未満）

11.1.13 血小板減少（0.1%未満）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

	1～3%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、痒痒感		
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	腹痛、便秘、流涎	嚥下障害、便失禁	
精神神経系		興奮、不穏、不眠、眠気、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、多動、抑うつ、無感情	リビドー亢進、多弁、躁状態、錯乱	悪夢
中枢・末梢神経系		徘徊、振戦、頭痛、めまい	昏迷	
肝臓		LDH、AST、ALT、 γ -GTP、Al-Pの上昇		
循環器		動悸、血圧上昇、血圧低下、上室性期外収縮、心室性期外収縮		心房細動
泌尿器		BUNの上昇、尿失禁、頻尿		尿閉
血液		白血球減少、ヘマトクリット値減少、貧血		
その他		CK、総コレステロール、トリグリセライド、アミラーゼ、尿アミラーゼの上昇、倦怠感、むくみ、転倒、筋痛、体重減少	顔面紅潮、脱力感、胸痛	発汗、顔面浮腫、発熱、縮瞳

(解説)

発現頻度は、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症承認時までの臨床試験及び使用成績調査、高度のアルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症承認時までの臨床試験の結果をあわせて算出した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時/再審査終了時及び高度アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症承認時における副作用・感染症の発現状況一覧表

	アルツハイマー型認知症						レビー小体型認知症			
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症			高度アルツハイマー型認知症		総計	レビー小体型認知症承認時			
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時	再審査終了時(使用成績調査)	計	高度アルツハイマー型認知症承認時	率(%)		総計	率(%)	率(%)	
症例数(安全性解析対象集団)	457	3240	3697	386		4083		346		
副作用等の発現症例数	48	346	394	171		565		169		
副作用等の発現件数	74	489	563	310		873		302		
副作用等の発現症例率(%)	(10.50)	(10.68)	(10.66)	(44.30)		(13.84)		(48.84)		
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)		計	率(%)	副作用の種類別発現症例(件数)	率(%)	総計	率(%)	副作用の種類別発現症例(件数)	率(%)
感染症および寄生虫症					1	(0.26)	1	(0.02)	2	(0.58)
胃腸炎					1	(0.26)	1	(0.02)	1	(0.29)
肺炎									1	(0.29)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)									2	(0.58)
前立腺癌									1	(0.29)
胆管癌									1	(0.29)
血液およびリンパ系障害		11	11	0.30	1	(0.26)	12	(0.29)	2	(0.58)
リンパ球減少症									1	(0.29)
血小板減少症		3	3	(0.08)	1	(0.26)	4	(0.10)		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	アルツハイマー型認知症								レビー小体型認知症	
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症				高度アルツハイマー型認知症		総計		レビー小体型認知症承認時	
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時	再審査終了時 (使用成績調査)	計		高度アルツハイマー型認知症承認時					
好塩基球増加症									1	(0.29)
白血球減少症		4	4	(0.11)			4	(0.10)		
白血球増加症		2	2	(0.05)			2	(0.05)		
貧血		5	5	(0.14)			5	(0.12)		
内分泌障害					1	(0.26)	1	(0.02)		
甲状腺機能低下症					1	(0.26)	1	(0.02)		
代謝および栄養障害	9	59	68	1.84	39	(10.10)	107	(2.62)	13	(3.76)
異食症					2	(0.52)	2	(0.05)		
過小食					1	(0.26)	1	(0.02)		
拒食		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
高コレステロール血症		1	1	(0.03)	1	(0.26)	2	(0.05)		
高脂血症		1	1	(0.03)			1	(0.02)	2	(0.58)
高尿酸血症					1	(0.26)	1	(0.02)		
食欲減退	10	56	66	(1.79)	34	(8.81)	100	(2.45)	11	(3.18)
食欲亢進					1	(0.26)	1	(0.02)		
糖尿病									1	(0.29)
精神障害	11	61	72	(1.95)	37	(9.59)	109	(2.67)	30	(8.67)
うつ病									2	(0.58)
リビドー亢進	1		1	(0.03)	2	(0.52)	3	(0.07)		
異常行動		2	2	(0.05)			2	(0.05)		
陰気					1	(0.26)	1	(0.02)		
感情不安定		1	1	(0.03)			1	(0.02)	1	(0.29)
気分変化		2	2	(0.05)			2	(0.05)		
激越	4	15	19	(0.51)	6	(1.55)	25	(0.61)	4	(1.16)
幻覚		4	4	(0.11)	1	(0.26)	5	(0.12)	2	(0.58)
幻視									3	(0.87)
幻聴									1	(0.29)
幻嗅									1	(0.29)
言葉もれ	1	1	2	(0.05)			2	(0.05)		
攻撃性		6	6	(0.16)	4	(1.04)	10	(0.24)	1	(0.29)
錯覚	1		1	(0.03)			1	(0.02)		
錯乱状態		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
失見当識	1		1	(0.03)			1	(0.02)		
情動障害					1	(0.26)	1	(0.02)		
睡眠障害					1	(0.26)	1	(0.02)	2	(0.58)
性的興奮障害									1	(0.29)
精神症状									4	(1.16)
精神障害					6	(1.55)	6	(0.15)		
摂食障害		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
脱抑制					1	(0.26)	1	(0.02)	4	(1.16)
怒り		9	9	(0.24)			9	(0.22)		
被害妄想		2	2	(0.05)			2	(0.05)		
不安		3	3	(0.08)			3	(0.07)	1	(0.29)
不眠症	4	10	14	(0.38)	8	(2.07)	22	(0.54)	7	(2.02)
無感情		2	2	(0.05)			2	(0.05)	2	(0.58)
無関心		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
妄想		5	5	(0.14)	1	(0.26)	6	(0.15)		
妄想症									1	(0.29)
抑うつ症状									1	(0.29)
落ち着きのなさ	3	7	10	(0.27)	10	(2.59)	20	(0.49)	1	(0.29)
徘徊癖	2	3	5	(0.14)	4	(1.04)	9	(0.22)	4	(1.16)
譫妄		4	4	(0.11)	4	(1.04)	8	(0.20)	1	(0.29)
躁病	1	1	2	(0.05)			2	(0.05)		
神経系障害	10	48	58	(1.57)	20	(5.18)	78	(1.91)	32	(9.25)
くも膜下出血									1	(0.29)
てんかん		4	4	(0.11)			4	(0.10)		
パーキンソンニズム		3	3	(0.08)	1	(0.26)	4	(0.10)	23	(6.65)
パーキンソン病		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
悪性症候群		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
意識レベルの低下		1	1	(0.03)	1	(0.26)	2	(0.05)		
意識消失		2	2	(0.05)	2	(0.52)	4	(0.10)		
意識変容状態		1	1	(0.03)			1	(0.02)		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	アルツハイマー型認知症								レビー小体型認知症	
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症				高度アルツハイマー型認知症		総計		レビー小体型認知症承認時	
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時	再審査終了時(使用成績調査)	計		高度アルツハイマー型認知症承認時					
運動過多		2	2	(0.05)	2	(0.52)	4	(0.10)		
仮面状顔貌	1		1	(0.03)			1	(0.02)		
会話障害		2	2	(0.05)			2	(0.05)		
傾眠	2	5	7	(0.19)	2	(0.52)	9	(0.22)	1	(0.29)
構語障害	1		1	(0.03)			1	(0.02)		
失神									1	(0.29)
出血性脳梗塞					1	(0.26)	1	(0.02)		
書字障害	1		1	(0.03)			1	(0.02)		
振戦	4	8	12	(0.32)			12	(0.29)	4	(1.16)
睡眠の質低下	1		1	(0.03)			1	(0.02)		
錐体外路障害		2	2	(0.05)			2	(0.05)		
精神運動亢進					1	(0.26)	1	(0.02)		
頭痛	2	10	12	(0.32)	4	(1.04)	16	(0.39)	2	(0.58)
認知障害					1	(0.26)	1	(0.02)	1	(0.29)
脳梗塞		1	1	(0.03)	1	(0.26)	2	(0.05)		
脳出血		1	1	(0.03)	2	(0.52)	3	(0.07)		
浮動性めまい	2	6	8	(0.22)	3	(0.78)	11	(0.27)	3	(0.87)
味覚異常		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
無動		1	1	(0.03)			1	(0.02)	1	(0.29)
痙攣		1	1	(0.03)	2	(0.52)	3	(0.07)	1	(0.29)
眼障害		1	1	(0.03)			1	(0.02)	1	(0.29)
眼充血		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
白内障									1	(0.29)
耳および迷路障害		3	3	(0.08)			3	(0.07)		
回転性めまい		2	2	(0.05)			2	(0.05)		
耳鳴		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
心臓障害	2	7	9	(0.24)	19	(4.92)	28	(0.69)	15	(4.34)
期外収縮					2	(0.52)	2	(0.05)		
急性心筋梗塞					1	(0.26)	1	(0.02)		
急性心不全		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
狭心症					1	(0.26)	1	(0.02)		
左室肥大					1	(0.26)	1	(0.02)		
三尖弁閉鎖不全症									1	(0.29)
徐脈	1	2	3	(0.08)	1	(0.26)	4	(0.10)	1	(0.29)
上室性期外収縮					1	(0.26)	1	(0.02)	5	(1.45)
心筋虚血					1	(0.26)	1	(0.02)		
心筋梗塞		2	2	(0.05)			2	(0.05)	1	(0.29)
心室性期外収縮					5	(1.30)	5	(0.12)	3	(0.87)
第一度房室ブロック					3	(0.78)	3	(0.07)	1	(0.29)
動悸	1	3	4	(0.11)	1	(0.26)	5	(0.12)		
洞性徐脈					3	(0.78)	3	(0.07)	2	(0.58)
不整脈					1	(0.26)	1	(0.02)		
房室ブロック									3	(0.87)
血管障害	3		3	(0.08)	1	(0.26)	4	(0.10)	3	(0.87)
ほてり	3		3	(0.08)			3	(0.07)		
起立性低血圧									1	(0.29)
高血圧					1	(0.26)	1	(0.02)	1	(0.29)
低血圧									1	(0.29)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3	3	(0.08)	2	(0.52)	5	(0.12)		
咳嗽		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
呼吸困難					1	(0.26)	1	(0.02)		
窒息					1	(0.26)	1	(0.02)		
鼻漏		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
喀痰増加		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
喘息		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
胃腸障害	16	122	138	(3.73)	66	(17.10)	204	(5.00)	54	(15.61)
びらん性胃炎		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
レッチング		13	13	(0.35)			13	(0.32)		
悪心	10	55	65	(1.76)	31	(8.03)	96	(2.35)	12	(3.47)
胃炎		1	1	(0.03)	2	(0.52)	3	(0.07)	3	(0.87)
胃十二指腸潰瘍		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
胃食道逆流性疾患					2	(0.52)	2	(0.05)	1	(0.29)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	アルツハイマー型認知症								レビー小体型認知症	
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症				高度アルツハイマー型認知症		総計		レビー小体型認知症承認時	
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時	再審査終了時 (使用成績調査)	計		高度アルツハイマー型認知症承認時					
胃腸出血		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
胃腸障害									4	(1.16)
胃潰瘍					1	(0.26)	1	(0.02)		
下痢	3	26	29	(0.78)	19	(4.92)	48	(1.18)	12	(3.47)
急性膵炎									1	(0.29)
鼓腸					1	(0.26)	1	(0.02)		
口内炎					1	(0.26)	1	(0.02)	1	(0.29)
消化不良		3	3	(0.08)			3	(0.07)	3	(0.87)
上腹部痛		2	2	(0.05)	2	(0.52)	4	(0.10)	1	(0.29)
心窩部不快感					1	(0.26)	1	(0.02)	1	(0.29)
排便障害					1	(0.26)	1	(0.02)		
腹痛	2	3	5	(0.14)	1	(0.26)	6	(0.15)	5	(1.45)
腹部不快感		7	7	(0.19)	2	(0.52)	9	(0.22)	6	(1.73)
腹部膨満	1		1	(0.03)	4	(1.04)	5	(0.12)		
便失禁		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
便秘	2	5	7	(0.19)	4	(1.04)	11	(0.27)	12	(3.47)
流涎過多	1	4	5	(0.14)			5	(0.12)	2	(0.58)
嘔吐	4	20	24	(0.65)	27	(6.99)	51	(1.25)	2	(0.58)
嚥下障害		2	2	(0.05)			2	(0.05)	1	(0.29)
肝胆道系障害		11	11	(0.30)	1	(0.26)	12	(0.29)	3	(0.87)
肝機能異常		10	10	(0.27)	1	(0.26)	11	(0.27)	2	(0.58)
肝細胞損傷		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
肝損傷									1	(0.29)
皮膚および皮下組織障害	1	14	15	(0.41)	5	(1.30)	20	(0.49)	6	(1.73)
そう痒症		5	5	(0.14)	1	(0.26)	6	(0.15)	1	(0.29)
そう痒性皮疹	1		1	(0.03)			1	(0.02)		
紅斑性皮疹		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
湿疹		1	1	(0.03)	2	(0.52)	3	(0.07)		
手掌紅斑		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
全身性そう痒症		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
多汗症									2	(0.58)
発疹		1	1	(0.03)	1	(0.26)	2	(0.05)	1	(0.29)
網状皮疹									1	(0.29)
薬疹		4	4	(0.11)			4	(0.10)		
冷汗									1	(0.29)
蕁麻疹		1	1	(0.03)	1	(0.26)	2	(0.05)		
筋骨格系および結合組織障害		4	4	(0.11)	2	(0.52)	6	(0.15)	7	(2.02)
筋固縮					1	(0.26)	1	(0.02)	1	(0.29)
筋骨格硬直		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
筋攣縮		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
筋痙縮		3	3	(0.08)	1	(0.26)	4	(0.10)	2	(0.58)
体幹前屈症									1	(0.29)
背部痛									1	(0.29)
変形性関節症									1	(0.29)
変形性脊椎症									1	(0.29)
腎および尿路障害		5	5	(0.14)	2	(0.52)	7	(0.17)	14	(4.05)
緊張性膀胱									2	(0.58)
腎機能障害		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
切迫性尿失禁									1	(0.29)
蛋白尿									1	(0.29)
尿失禁		1	1	(0.03)	1	(0.26)	2	(0.05)	5	(1.45)
頻尿		3	3	(0.08)	1	(0.26)	4	(0.10)	4	(1.16)
慢性腎不全									1	(0.29)
生殖系および乳房障害		1	1	(0.03)			1	0.02	1	(0.29)
持続勃起症		1	1	(0.03)			1	(0.02)		
良性前立腺肥大症									1	(0.29)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	16	19	(0.51)	10	(2.59)	29	(0.71)	14	(4.05)
易刺激性	1	4	5	(0.14)	3	(0.78)	8	(0.20)	4	(1.16)
異常感		1	1	(0.03)	1	(0.26)	2	(0.05)		
胸部不快感					1	(0.26)	1	(0.02)		
倦怠感		2	2	(0.05)	2	(0.52)	4	(0.10)	2	(0.58)
突然死		2	2	(0.05)			2	(0.05)		

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

	アルツハイマー型認知症							レビー小体型認知症	
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症				高度アルツハイマー型認知症		総計	レビー小体型認知症承認時	
	軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時	再審査終了時 (使用成績調査)	計		高度アルツハイマー型認知症承認時				
疲労	1	3	4	(0.11)			4	(0.10)	
不快感									1 (0.29)
浮腫		1	1	(0.03)			1	(0.02)	
歩行障害		1	1	(0.03)	1	(0.26)	2	(0.05)	3 (0.87)
末梢性浮腫		1	1	(0.03)	3	(0.78)	4	(0.10)	4 (1.16)
無力症	1	1	2	(0.05)			2	(0.05)	
臨床検査		52	52	(1.41)	38	(9.84)	90	(2.20)	44 (12.72)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		3	3	(0.08)	4	(1.04)	7	(0.17)	1 (0.29)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		4	4	(0.11)	1	(0.26)	5	(0.12)	
アミラーゼ増加		1	1	(0.03)			1	(0.02)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		3	3	(0.08)			3	(0.07)	
ヘマトクリット減少		1	1	(0.03)			1	(0.02)	
リンパ球数減少									1 (0.29)
血圧上昇		1	1	(0.03)	3	(0.78)	4	(0.10)	10 (2.89)
血圧低下		1	1	(0.03)	1	(0.26)	2	(0.05)	2 (0.58)
血小板数減少		1	1	(0.03)			1	(0.02)	
血小板数増加		1	1	(0.03)			1	(0.02)	
血中アルカリホスファターゼ増加		2	2	(0.05)	6	(1.55)	8	(0.20)	3 (0.87)
血中カリウム減少									1 (0.29)
血中カルシウム減少									1 (0.29)
血中クレアチニン増加		5	5	(0.14)	1	(0.26)	6	(0.15)	
血中クレアチンホスホキナーゼ減少									1 (0.29)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		10	10	(0.27)	9	(2.33)	19	(0.47)	8 (2.31)
血中コレステロール増加		7	7	(0.19)	1	(0.26)	8	(0.20)	2 (0.58)
血中トリグリセリド増加		6	6	(0.16)	1	(0.26)	7	(0.17)	
血中乳酸脱水素酵素増加		4	4	(0.11)	6	(1.55)	10	(0.24)	1 (0.29)
血中尿素増加		10	10	(0.27)	2	(0.52)	12	(0.29)	4 (1.16)
好酸球数増加									1 (0.29)
脂質異常									1 (0.29)
心電図 QT 延長					1	(0.26)	1	(0.02)	4 (1.16)
心電図 ST 部分上昇					1	(0.26)	1	(0.02)	
心電図 T 波逆転									1 (0.29)
心電図異常					1	(0.26)	1	(0.02)	
体重減少					1	(0.26)	1	(0.02)	5 (1.45)
体重増加									1 (0.29)
尿中ブドウ糖陽性		1	1	(0.03)			1	(0.02)	1 (0.29)
尿中血陽性					1	(0.26)	1	(0.02)	1 (0.29)
尿中蛋白陽性		1	1	(0.03)	1	(0.26)	2	(0.05)	2 (0.58)
白血球数減少		4	4	(0.11)	2	(0.52)	6	(0.15)	2 (0.58)
白血球数増加					1	(0.26)	1	(0.02)	
傷害、中毒および処置合併症		3	3	(0.08)	5	(1.30)	8	(0.20)	8 (2.31)
挫傷					1	(0.26)	1	(0.02)	
転倒		3	3	(0.08)	5	(1.30)	8	(0.20)	13 (3.76)

MedDRA/J Version (15.0)
(2013年6月作成)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 臨床検査値異常変動一覧表※

	軽度及び中等度 アルツハイマー型 認知症承認時	
調査症例数	457	
臨床検査値異常の発現症例数	98	
臨床検査値異常の発現件数	193	
臨床検査値異常の発現症例率（%）	21.44	
臨床検査値異常の種類	種類別 発現件数	率（%）
血圧上昇	1	(0.22)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12	(2.63)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(2.41)
血中ビリルビン増加	3	(0.66)
尿中ウロビリノーゲン増加	4	(0.88)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(1.09)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ減少	1	(0.22)
血中アルカリホスファターゼ増加	13	(2.84)
血中乳酸脱水素酵素増加	19	(4.16)
血中乳酸脱水素酵素減少	1	(0.22)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15	(3.28)
血中カリウム増加	2	(0.44)
血中ブドウ糖増加	2	(0.44)
血中コレステロール増加	10	(2.19)
血中コレステロール減少	1	(0.22)
血中ナトリウム増加	2	(0.44)
血中クロール減少	1	(0.22)
総蛋白減少	3	(0.66)
尿中ブドウ糖陽性	3	(0.66)
血中尿素増加	13	(2.84)
アミラーゼ増加	19	(4.16)
血中トリグリセリド減少	3	(0.66)
血中トリグリセリド増加	9	(1.97)
血中アルブミン減少	3	(0.66)
アミラーゼ減少	1	(0.22)
高比重リポ蛋白増加	1	(0.22)
高比重リポ蛋白減少	1	(0.22)
血中クロール増加	2	(0.44)
心拍数減少	1	(0.22)
赤血球数増加	3	(0.66)
赤血球数減少	3	(0.66)
ヘマトクリット減少	5	(1.09)
ヘモグロビン減少	4	(0.88)
ヘマトクリット増加	3	(0.66)
白血球数減少	3	(0.66)
白血球数増加	3	(0.66)
血小板数増加	2	(0.44)
尿中蛋白陽性	3	(0.66)
尿沈渣陽性	2	(0.44)

1999年10月軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時MedDRA/J Version (15.0)

※軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時には、臨床検査値異常変動は別集計としたため、別表にて記載した。

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

(軽度及び中等度アルツハイマー型認知症の臨床試験)

患者背景別副作用発現頻度

背景因子		副作用 例数 (%)	背景因子		副作用 例数 (%)
性別	男	16 / 158 (10.1)	合併症	あり	22 / 197 (11.2)
	女	32 / 299 (10.7)		なし	26 / 260 (10.0)
年齢	～64 歳	16 / 138 (11.6)	併用薬	あり	31 / 214 (14.5)
	65～84 歳	30 / 315 (9.5)		なし	17 / 243 (7.0)
	85 歳～	2 / 4 (50.0)	前治療薬	あり	30 / 252 (11.9)
入外区分	入院	4 / 26 (15.4)		なし	18 / 205 (8.8)
	外来	43 / 420 (10.2)	用法・用量 ^{注)}	5mg 未満	18 / 237 (7.6)
	途中変更	1 / 11 (9.1)		5mg	26 / 200 (13.0)
体重	～39kg	2 / 32 (6.3)		漸増法	4 / 20 (20.0)
	40～59kg	34 / 284 (12.0)	投与期間	～8 週	20 / 74 (27.0)
	60～79kg	2 / 50 (4.0)		9～12 週	13 / 181 (7.2)
	不明	10 / 91 (11.0)		13～24 週	15 / 144 (10.4)
投与前重症度	ごく軽度	2 / 21 (9.5)		25～48 週	0 / 45 (0.0)
	軽度	25 / 266 (9.4)		49～52 週	0 / 6 (0.0)
	中等度	21 / 155 (13.5)	53 週～	0 / 7 (0.0)	
	重度	0 / 15 (0.0)			
罹病期間	1 年以下	5 / 51 (9.8)			
	1 年超 5 年以下	31 / 312 (9.9)			
	5 年超 10 年以下	8 / 73 (11.0)			
	10 年超	3 / 7 (42.9)			
	不明	1 / 14 (7.1)			

(1999 年 10 月 軽度及び中等度アルツハイマー型
認知症承認時 エーザイ集計)

注) 承認用法及び用量は「通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。」である。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

コリンエステラーゼ阻害剤の過量投与は高度な嘔気、嘔吐、流涎、発汗、徐脈、低血圧、呼吸抑制、虚脱、痙攣及び縮瞳等のコリン系副作用を引き起こす可能性がある。筋脱力の可能性もあり、呼吸筋の弛緩により死亡に至ることもあり得る。

13.2 処置

アトロピン硫酸塩水和物のような 3 級アミン系抗コリン剤が本剤の過量投与の解毒剤として使用できる。アトロピン硫酸塩水和物の 1.0～2.0mg を初期投与量として静注し、臨床反応に基づいてその後の用量を決める。他のコリン作動薬では 4 級アンモニウム系抗コリン剤と併用した場合、血圧及び心拍数が不安定になることが報告されている。

(解説)

動物実験において、本剤の作用メカニズムであるアセチルコリンエステラーゼ阻害作用すなわちコリン作動性の末梢又は中枢神経刺激に起因する予測可能な種々の変化が起きている。ヒト経口投与においても過量投与が起こり得る可能性があるために記載した³⁰⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

〈アリセプト錠 3mg、アリセプト錠 5mg、アリセプト錠 10mg〉

14.1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

14.1.1 PTP 包装の薬剤共通の注意である（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号及び平成 8 年 4 月 18 日 日薬連発第 304 号に基づく）。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、さらには穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

〈アリセプト D 錠 3mg、アリセプト D 錠 5mg、アリセプト D 錠 10mg〉

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 自動分包機を使用する場合は欠けることがあるため、カセットのセット位置及び錠剤投入量などに配慮すること。

14.3 薬剤服用時の注意

14.3.1 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.3.2 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

（解説）

14.1.1 PTP 包装の薬剤共通の注意である（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号及び平成 8 年 4 月 18 日 日薬連発第 304 号に基づく）。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、さらには穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

14.3.1 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されないため、通常の錠剤と同様に唾液又は水で服用するように設定した。

14.3.2 本剤を寝たままの状態の水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症を起こすことが考えられる。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈アリセプト内服ゼリー3mg、アリセプト内服ゼリー5mg、アリセプト内服ゼリー10mg〉

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 服用の直前にアルミ袋を開封するよう指導すること(主薬が酸化により分解されることがある)。
- 14.1.2 包装又はカップごと服用しないよう指導すること。
- 14.1.3 誤用を避けるため他の容器に移し替えて保存しないよう指導すること。
- 14.1.4 小児等の手の届かないところに保存するよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 内服用のみに使用させること。
- 14.2.2 本剤はカップ入りのゼリー製剤であり、スプーン等で投与しやすい大きさにして服用させること。
- 14.2.3 カップ開封後はできるだけ速やかに服用させること。

(解説)

- 14.1 本剤は酸化により主薬の類縁物質が増加することが判明している。そのため、アルミ袋内に脱酸素剤を封入しており、酸化防止を注意喚起する必要があると記載している。
- 14.2.1 誤った服用を防ぐために記載している。
- 14.2.2、14.2.3 安全性を鑑み、一度に多くのゼリーを噛まずに飲み込むと、ゼリーが気道を塞ぐ危険性を否定できないこと、また本剤は多量の水分を含むため開封後にゼリーの乾燥に伴い形状変化が起こる可能性があることから、品質確保の観点で記載している。

〈アリセプトドライシロップ1%〉

14.1 薬剤服用時の注意

- 14.1.1 本剤は、服用直前に水で懸濁し速やかに服用するが、粉末のまま水とともに服用することもできる。

(解説)

- 14.1.1 用時懸濁製剤の注意事項として、「服用直前に水で懸濁し速やかに服用する」を記載している。また、「粉末のまま水とともに服用することもできる」という記載は、臨床試験において水に懸濁して服用した場合、及び粉末のまま水とともに服用した場合の両服用方法において、生物学的に同等であることが確認されていることから記載している。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

外国において、NINDS-AIREN 診断基準に合致した脳血管性認知症（本適応は国内未承認）と診断された患者を対象（アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外）に 6 カ月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験 3 試験が実施された。最初の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩 5mg 群 1.0% (2/198 例)、ドネペジル塩酸塩 10mg 群 2.4% (5/206 例) 及びプラセボ群 3.5% (7/199 例) であった。2 番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩 5mg 群 1.9% (4/208 例)、ドネペジル塩酸塩 10mg 群 1.4% (3/215 例) 及びプラセボ群 0.5% (1/193 例) であった。3 番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩 5mg 群 1.7% (11/648 例) 及びプラセボ群 0% (0/326 例) であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3 試験を合わせた死亡率はドネペジル塩酸塩 (5mg 及び 10mg) 群 1.7%、プラセボ群 1.1% であったが、統計学的な有意差はなかった。

(解説)

外国において実施された脳血管性認知症（本適応は国内未承認）を対象とした臨床試験結果について、アリセプトの安全性に関する参考情報として記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（イヌ）で、ケタミン・ペントバルビタール麻酔又はペントバルビタール麻酔下にドネペジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。

(解説)

ケタミン・ペントバルビタールで麻酔した雄ビーグル犬 5 匹にドネペジル塩酸塩 0.1、0.3 及び 1mg/kg を 20 分間隔で累積的に静脈内投与し、呼吸、血行動態及び心電図におよぼす影響を検討した。

ドネペジル塩酸塩の 0.1mg/kg 投与により 5 匹中 2 匹に呼吸停止が出現し、その後アノキシアに基づくと思われる循環虚脱となり死亡した。残り 3 匹中 1 匹では 0.1、0.3mg/kg 投与後に 1 回換気量及び分時換気量の減少並びに代償性の呼吸増加が、1mg/kg では呼吸停止が出現し死亡した。しかし、残り 2 匹では 0.3、1mg/kg 投与後に 1 回換気量及び分時換気量の減少が出現したものの呼吸停止にはいたらなかった。

本剤は臨床での投与経路が経口投与であり、静脈内投与のような急速な血中濃度の上昇がないことを考えると、臨床用量において循環動態及び心電図への影響は少ないものと考えられた。ただし、経口投与においても過剰量が投与された場合には呼吸、循環動態及び心電図に影響を及ぼすことが考えられる。更に、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は麻酔剤との併用により、呼吸抑制、呼吸停止を生じる可能性があるために記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

ドネペジル塩酸塩の一般薬理作用及びラットにおける薬物相互作用を表にまとめて以下に示した²⁷⁾。

ドネペジル塩酸塩の一般薬理作用一覧表

試験項目	動物種 ^{注1)}	例数	投与経路	投与量 又は濃度	試験成績 ^{注2)}	
一般症状及び行動	マウス	4	経口	1、3、10mg/kg	影響なし。	
中枢神経系	自発運動量	マウス	10	経口	1、3、10mg/kg	影響なし。
	ペントバルビタール麻酔	マウス	8	経口	1、3、10mg/kg	影響なし。
	痙攣増強 (ベンチレンテトラゾール)	マウス	8	経口	1、3、10mg/kg	影響なし。
	抗痙攣 (ベンチレンテトラゾール)	マウス	8	経口	1、3、10mg/kg	影響なし。
	痛覚 (酢酸 writhing)	マウス	8	経口	1、3、10mg/kg	影響なし (10mg/kg で苦悶症状が 39%減少したが有意な影響なし)。
	体温	マウス	8	経口	1、3、10mg/kg	10mg/kg で投与後 1 時間に有意な体温低下 (対照群と比較して -0.6°C)。
呼吸循環器系	呼吸運動 血圧 心収縮力 心拍数 心電図	麻酔 イス*	5	静注	0.1、0.3、1mg/kg	0.1mg/kg : 血行動態、心電図に変化なし。呼吸数、分時換気量の減少 (-17.1、-19.1%)。1 回換気量に影響なし。 0.3mg/kg : 1 例で呼吸停止。4 例で心拍数の減少 (-25.9%)、PQ 間隔の延長 (+23.9%) がみられたが、血圧、心収縮力に影響なし。呼吸数、分時換気量の一過性減少 (-56.6、-60.1%)。1 回換気量の減少 (-54.2%)。 1mg/kg : 3 例で呼吸停止。
	心拍数、大動脈圧 左心室内圧、総頸動脈血流量、 心電図	麻酔 イス (人工呼吸下)	4	静注	0.1、0.3、1mg/kg	0.1mg/kg : 循環動態に影響なし。QTc 間隔は有意に延長 (+2%)。 0.3mg/kg から左総頸動脈血流量が有意に増加 (0.3mg/kg : +31%、1mg/kg : +34%)。心拍数、平均大動脈圧、左心室内圧一次微分最大値の増加 (+23%、+13%、+62%)。PQ 間隔の短縮 (-20%)。
水及び電解質代謝	ラット	8	経口	1、3、10mg/kg	1~3mg/kg : 影響なし。 10mg/kg : 尿量、Na ⁺ ・Cl ⁻ 排泄有意に増加。	
摘出平滑筋 (回腸)	静止張力	ラット	4	<i>in vitro</i>	0.1、1、10µmol/L	有意な影響なし。
		モルモット	4	<i>in vitro</i>	0.1、1、10µmol/L	1µmol/L : 有意な収縮。 0.1、10µmol/L : 有意な影響なし。
	アセチルコリン収縮	ラット	4	<i>in vitro</i>	0.1、1、10µmol/L	10µmol/L : 有意な収縮増強作用。 アセチルコリン収縮の EC ₅₀ 値には影響なし。
	塩化バリウム収縮	ラット	4	<i>in vitro</i>	0.1、1、10µmol/L	影響なし。
	ヒスタミン収縮	モルモット	4	<i>in vitro</i>	0.1、1、10µmol/L	1µmol/L で有意な収縮抑制作用。 ヒスタミン収縮の EC ₅₀ 値には影響なし。
消化器系	腸管輸送能	マウス	8	経口	1、3、10mg/kg	影響なし。
	胃排出能	ラット	8	経口	1、3、10mg/kg	1~3mg/kg : 影響なし。 10mg/kg : 有意な排出抑制。
血糖値	ラット	6	経口	1、3、10mg/kg	1~3mg/kg で影響なし。 10mg/kg で血糖値上昇 (1 時間後)。	
神経・筋接合部に対する作用	ラット	8	静注	10、20、40、80、160、 320µg/kg	用量依存的に筋収縮力を増強。	
ドネペジル塩酸塩過剰投与と致死に対するアトロピン拮抗作用	マウス	10	経口	60mg/kg	ドネペジル塩酸塩過剰投与の前あるいは後に、アトロピンの 300µg/kg 静注で、90%の生存率 (無処置群 : 全例死亡)。 アトロピン (ED ₅₀ 値) : 前投与 70.7µg/kg、後投与 40.5µg/kg。	

注 1) いずれも雄。*は雌雄。

注 2) 有意差が認められない変化についても、増加及び減少の程度を数値で記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

- 1) 一般症状及び行動：本薬は 1、3 及び 10mg/kg 経口投与でマウスの自発性、運動機能、中枢興奮症状、自律神経症状及び反射機能のいずれの観察項目についても変化を示さなかった。
- 2) 中枢神経系：本薬は 1、3 及び 10mg/kg 経口投与でマウスの自発運動量、ペントバルビタール麻酔時間及び酢酸 writhing に対して影響を及ぼさず、痙攣増強作用や抗痙攣作用を示さなかった。一方、体温に対しては 10mg/kg で投与後 1 時間目に下降作用を示した。
- 3) 呼吸及び循環器系：麻酔イヌにおいて、本薬は 0.1mg/kg 静脈内投与で血行動態及び心電図に対して影響しなかったが、呼吸数及び分時換気量の減少（-17.1%及び-19.1%）が見られた。1 回換気量には影響しなかった。0.3mg/kg 投与では 5 例中 1 例に呼吸停止が認められた。残り 4 例では、心拍数の減少（-25.9%）並びに PQ 間隔の延長（+23.9%）が認められた。呼吸機能に対しては 1 回換気量の減少（-54.2%）及び投与直後における呼吸数及び分時換気量の減少（それぞれ-56.6%及び-60.1%）が見られた。1mg/kg 投与では 4 例中 3 例に呼吸停止が見られた。
人工呼吸下で、麻酔したイヌ 4 例に本薬 0.1、0.3 及び 1mg/kg を累積的に静脈内投与した結果、0.3mg/kg から心拍数、平均大動脈圧及び左心室内圧一次微分最大値が増加（+23%、+13%及び+62%）し、平均左総頸動脈血流量は有意に増加した。心電図では、0.3mg/kg から PQ 間隔が短縮（-20%）したが、QTc 間隔は 0.1mg/kg から有意に延長した（0.1mg/kg で+2%、0.3mg/kg で+3%、1mg/kg で+11%）。
- 4) 水及び電解質代謝に及ぼす影響：本薬は 1 及び 3mg/kg 経口投与でラットの尿量及び尿中電解質排泄に影響しなかったが、10mg/kg で尿量、尿中 Na⁺及び Cl⁻排泄を増加した。
- 5) 摘出平滑筋に及ぼす影響：本薬はラット摘出回腸の静止張力に対して有意な影響を示さなかった。また、モルモット摘出回腸の静止張力を 1μM で有意に収縮したが用量依存的ではなかった。本薬は 10μM 添加でアセチルコリン高濃度添加時の収縮を増強し、1μM でヒスタミン高濃度添加時の収縮を抑制した。塩化バリウムの収縮反応には影響を及ぼさなかった。
- 6) 消化器系に及ぼす影響：本薬は 1、3 及び 10mg/kg 経口投与でマウスの腸管輸送能に影響を及ぼさなかった。1 及び 3mg/kg ではラットの胃排出能に影響しなかったが、10mg/kg で排出能を有意に抑制した。
- 7) 神経・筋接合部に及ぼす影響：本薬は 10～320μg/kg の静脈内投与により、ラットの下腿三頭筋の収縮力を用量依存的に増強した。
- 8) 本薬過剰投与致死に対するアトロピンの拮抗作用：本薬の過剰投与（60mg/kg 経口投与）によりマウスは全例死亡したが、本薬投与の前あるいは後にアトロピン 300μg/kg を静注すると、90%の生存率が認められた。アトロピンの静注は本薬過剰投与によるマウスの致死に拮抗することが明らかになった。
- 9) 薬物相互作用：本薬は 3mg/kg 経口投与で、フロセミド、ワルファリン及びトルブタミドの各薬理作用に対して影響を及ぼさなかった。

ドネペジル塩酸塩の薬物相互作用

被験薬物	投与量 (mg/kg /日)	薬理作用	動物種 ^{注)}	例数	投与経路	ドネペジル塩酸塩 の用量 (mg/kg)	試験成績
フロセミド	20×1	利尿作用	ラット	7	経口	3	相互作用なし
ワルファリン	0.5×2	抗凝血作用	ラット	6	経口	3	相互作用なし
トルブタミド	50×1	血糖低下作用	ラット	6	経口	3	相互作用なし

注) いずれも雄。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{31)~33)}

LD ₅₀ (mg/kg)		経口投与		静脈内投与	
動物	投与経路	雄	雌	雄	雌
マウス		45.2	48.1	3.7	4.8
ラット		36.9	32.6	8.0	7.6
イヌ ^{注)}		15	15	—	—

注) 最小致死量

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 13 週間投与試験及び 5 週間回復性試験

本薬 0.3、1、3、10 及び 20mg/kg をラットに 13 週間経口投与した。10 及び 20mg/kg については回復群を設定した。なお、尿検査の定性試験及び沈渣には投与後 0~4 時間尿を、尿量、比重及び電解質測定には投与後 4~23 時間尿を使用した。

0.3mg/kg で尿中電解質の変化、更に 3mg/kg で軽度の筋線維束性攣縮及び縮腫、組織学的に顎下線の腺房細胞の肥大が認められた。これらの変化は本薬の薬理作用であるアセチルコリンエステラーゼ阻害作用すなわちコリン作動性の末梢性又は中枢神経刺激に起因するもので予測しうる変化と考えられた。これらの変化は軽度で、可逆的であったことから、毒性とは判断しなかった。10mg/kg 以上では体重増加抑制、前胃粘膜下の浮腫の程度及び頻度の増加が認められ、毒性量と考えられた。したがって、無毒性量は 3mg/kg/日と考えられた。

2) イヌ 13 週間投与試験及び 5 週間回復性試験

本薬 0.3、1、3 及び 6mg/kg をイヌに 13 週間経口投与した。3mg/kg については回復群を設定した。(当初、0.3、1、3 及び 8mg/kg で投与を開始したが、8mg/kg では 2 回投与後までに 5 匹が死亡又は切迫屠殺したため、3 回投与から 8mg/kg の残りの 5 匹の内雌雄各 2 匹を 3mg/kg に、雄 1 匹を 6mg/kg に変更した。)

3mg/kg で軽度の筋線維束性攣縮、振戦、縮腫及び粘液便が認められたが、ラットと同様に本薬の薬理作用に起因する予測しうる変化であり、軽度で、可逆的であったことから、毒性とは判断しなかった。8mg/kg ではアセチルコリンエステラーゼ阻害に伴う呼吸抑制による死亡がみられ、組織学的に心筋原線維の変性、心内膜下出血及び肺の出血が認められたことから、毒性量と考えられた。したがって、無毒性量は 3mg/kg/日と考えられた。

3) ラット 12 カ月間投与試験

本薬 1、3 及び 10mg/kg をラットに 12 カ月間経口投与した。なお、一部の動物について 6 カ月で中間屠殺した。

1 及び 3mg/kg で縮腫、尿中電解質の変化が認められたが、いずれも本薬の薬理作用に起因する変化であり、毒性とは判断しなかった。10mg/kg では体重増加抑制がみられたため、毒性量と判断した。したがって無毒性量は 3mg/kg/日と考えられた³⁴⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

4) イヌ 12 カ月間投与試験

本薬 0.6、2 及び 5mg/kg をイヌに 12 カ月間経口投与した。なお、一部の動物について 6 カ月で中間屠殺した。

0.6mg/kg 以上で流涎、更に 2mg/kg 以上で自発運動の亢進、流涙及び振戦、尿中電解質の変化、5mg/kg では更に摂餌量の減少、摂水量の減少及び尿量の減少傾向が認められた。流涎、流涙、振戦等の一般状態の変化及び摂水量の減少は本薬の薬理作用に基づく変化であり、毒性とは判断しなかった。尿量及び尿中電解質の減少ないし減少傾向は、流涎及び流涙による水分や電解質の排泄経路の変化による尿中への排泄量の減少と考えられ、本薬の薬理作用に基づく二次的变化で、毒性とは判断しなかった。5mg/kg における摂餌量の減少は投与 1 週のみ認められており、それ以降の試験期間では統計学的に有意な影響はみられなかった。したがって、投与 1 週における摂餌量の減少は毒性学的に意義のある変化とは考え難く、無毒性量は 5mg/kg/日と判断された³⁵⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I)

本薬 1、3 及び 10mg/kg を雄ラットに交配前 63 日間及び交配期間を含む剖検前日まで、雌ラットの帝王切開群では交配 2 週間前から妊娠 7 日まで、自然分娩群では交配 2 週間前から分娩後 20 日まで経口投与した。

その結果、1 及び 3mg/kg では本薬による影響は認められなかった。10mg/kg の親動物では性周期の延長、投与初期の摂餌量の減少、授乳期間の体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。しかし、胎児及び出生児への影響は認められなかった。

以上から、親動物の一般毒性学的無毒性量は雄で 10mg/kg/日、雌で 3mg/kg/日、生殖に対する無毒性量は 3mg/kg/日、次世代に対する無毒性量は 10mg/kg/日と判断された³⁶⁾。

2) 胎児の器官形成期投与試験 (Segment II)

①ラットにおける試験

本薬 1、4 及び 16mg/kg を妊娠ラットの胎児の器官形成期に経口投与した。

その結果、母動物に対して 1mg/kg では本薬による影響は認められなかった。4mg/kg 以上で縮瞳、体重増加抑制及び摂餌量の減少、16mg/kg では筋線維束性攣縮、流涙、流涎及び胎盤重量の減少が認められたが、分娩及び哺育への影響は認められなかった。胎児に対して、1 及び 4mg/kg では本薬による影響は認められなかった。16mg/kg で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少に起因する胎児体重の減少が認められた。しかし、胎児の化骨遅延傾向はなく、本薬に胚致死作用及び催奇形性はないものと考えられた。

また、16mg/kg では心室中隔欠損胎児の頻度が試験施設の背景データの範囲をわずかに越えていた。しかし、統計学的に用量相関性及び対照群との間に有意差がなく、同系ラットの背景データの範囲内であったことより、薬物投与による影響ではないと判断したが、心室中隔欠損の発現の有無を確認するため、追加試験を実施した。その結果、心室中隔欠損の発現頻度は背景データの範囲内であり、用量との対応も認められなかった。

以上から、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 1mg/kg/日、母動物の生殖及び胎児に対する無毒性量は 4mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 16mg/kg/日と判断された³⁷⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

②ウサギにおける試験

本薬 1、3 及び 10mg/kg を妊娠ウサギの胎児の器官形成期に経口投与した。

その結果、1 及び 3mg/kg では本薬による影響は認められなかった。10mg/kg で母動物の体重増加抑制傾向及び摂餌量の減少が認められたが、胎児への影響は認められなかった。

以上から、母動物の一般毒性学的な無毒性量は 3mg/kg/日、母動物の生殖及び胎児の発生に対する無毒性量は 10mg/kg/日と判断された³⁸⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験 (Segment III)

本薬 1、3 及び 10mg/kg を妊娠ラットの周産期及び授乳期に経口投与した。

その結果、母動物に対して 1mg/kg では本薬による影響は認められなかった。3mg/kg 以上で縮腫及び筋線維束性攣縮が認められ、10mg/kg では体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。出生児に対して、1 及び 3mg/kg では本薬による影響は認められなかった。10mg/kg で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が認められたが、形態分化、行動・機能検査及び生殖機能に影響は認められなかった。出生率の減少及び死産児頻度の増加は母動物で体重増加抑制、摂餌量の減少及び筋線維束性攣縮等の一般状態への影響が認められていることより分娩直後の哺育行動抑制等による二次的影響と推察された。本薬を投与した母動物で観察された縮腫及び筋線維束性攣縮は本薬の薬理作用に関連した変化と考えられた。

以上から、母動物の一般毒性学的及び生殖に対する無毒性量、出生児に対する無毒性量はいずれも 3mg/kg/日と判断された²⁹⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 身体依存性

本薬 6~18mg/kg (低用量群) 又は 10~26mg/kg (高用量群) をそれぞれラットに 1日2回最初の4週間は毎週一定量ずつ薬物を増量させ、投与5週以降は同一量を更に3週間経口投与して、以下の3種の試験を実施した。比較対照としてコデイン (10~50mg/kg) 及びフェノバルビタール (15~75mg/kg) を本薬と同様に投与した (ただし、コデイン群は皮下投与した)。

①自然禁断試験: 4週間投与後 (1回目) の検査、7週間投与後 (2回目) の検査とも本薬投与群に変化は認められず、本薬に薬物依存性は認められなかった。

②ドネペジル塩酸塩置換試験: 本薬はコデインあるいはフェノバルビタール投与を中断したときにみられる体重減少を抑制しなかった。

③ナロキソン試験: 本薬投与群の少数例に Wet dog shake (全身の身震い行動) がみられたが、体重に変化はみられず、本薬投与動物にナロキソンを投与してもアヘン剤にみられるような禁断症状を誘発しなかった。

以上から、本薬に身体依存性はないと判断された。

2) 抗原性

モルモットに本薬 1mg/匹 (1回目) 及び 0.5mg/匹 (2回目) をフロインドの完全アジュバントとともに2週間間隔で2回皮下投与し、全身性アナフィラキシー (ASA) 試験、受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験及び酵素免疫測定法 (ELISA) にて抗体の検索を実施した。

その結果、すべての動物で全身性アナフィラキシー反応は認められず、抗体も検出されなかった。

以上から、本薬は抗原性を有さないものと判断された。

3) 変異原性

IX. 非臨床試験に関する項目

①復帰突然変異試験

細菌を用いた復帰突然変異試験を 15.625～1000 μg /プレートでプレインキュベーション法により実施した。

その結果、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加は認められず、ドネペジル塩酸塩に遺伝子突然変異誘発作用は認められなかった。

②染色体異常試験

哺乳類の培養細胞を用いて染色体異常誘発作用の有無を検討した。

その結果、染色体異常細胞の増加は、直接法では認められなかった。代謝活性化法の S9 mix 添加の 180、270 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び S9 mix 無添加の 180 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で染色分体型切断及び染色分体型交換の異常が認められたが、数的異常細胞の増加は認められなかった。

③マウス小核試験

本薬 2.5、5 及び 10 mg/kg を雄マウスに単回あるいは 1 日 1 回 4 日間連続経口投与し、骨髄における染色体異常誘発作用の有無を小核試験により検討した。骨髄塗抹標本の作製は、投与 24 時間後に行った。

その結果、本薬による小核を有する多染性赤血球出現頻度に変化は認められず、骨髄における染色体異常誘発作用は認められなかった。

④ラット肝不定期 DNA 合成（肝 UDS : unscheduled DNA synthesis）試験

本薬 6、12 及び 25 mg/kg を雄ラットに経口投与し、肝臓における DNA 損傷作用の有無を UDS 試験により検討した。投与から剖検までの時間は 2～4 及び 15～16 時間を設定した。

その結果、いずれの用量においても核ネットグレイン数の増加は認められず、本薬に DNA 損傷作用は認められなかった。

⑤マウスリンフォーマ tk 試験

哺乳類の培養細胞を用いて遺伝子突然変異誘発作用及び染色体異常誘発作用の有無を検討した。

その結果、代謝活性化の有無にかかわらず、突然変異頻度は陰性対照群に比べ 2 倍以上の増加は観察されず、本薬には遺伝子突然変異誘発作用及び染色体異常誘発作用は認められなかった。

以上から、本薬には *in vitro* の試験のひとつで染色体異常誘発作用が認められたが、*in vivo* の試験で陰性であったこと、更に復帰突然変異試験及びラット肝 UDS 試験がともに陰性であったことから、本薬が生体において遺伝毒性を示す可能性はほとんどないものと判断された。

4) がん原性

①マウス 13 週間混餌投与がん原性予備試験

マウスに本薬 15、30、60 及び 90 mg/kg を 13 週間混餌投与した。

その結果、60 mg/kg では雄で体重増加抑制傾向、副腎重量の増加、90 mg/kg では雌雄で体重増加抑制傾向、雄で副腎重量の増加が認められたのみで、最大耐量が求まらなかったことから、がん原性試験の最高用量は雌雄とも 90 mg/kg 以上と考えられた。

②ラット 13 週間混餌投与がん原性予備試験

ラットに本薬 15、30 及び 60 mg/kg を 13 週間混餌投与した。

その結果、30 mg/kg では雌雄で体重増加抑制、60 mg/kg では雌雄で体重増加抑制、雄で摂餌量の減少、雌で振戦及び呼吸困難が認められたことから、がん原性試験の最高用量は 30 mg/kg と考えられた。

③マウス 88 週間混餌投与がん原性試験

マウスに本薬 30、60、120 及び 180 mg/kg を 88 週間混餌投与した。（78 週間投与した場合のがん原性を評価する目的で計画したが、78 週経過時に生存率が高かったため、投与期間を更に 10 週間延長した。）

その結果、60 mg/kg では雄で尿による鼠径部の被毛の汚れ、会陰部の腫脹、120 mg/kg では雌

IX. 非臨床試験に関する項目

雄で円背位、被毛粗剛、尿による鼠径部の被毛の汚れ、体重増加抑制、摂餌量の減少、雄で生存率の低下、会陰部の腫脹、陰茎の嵌頓包茎が認められた。180mg/kg では雌雄で円背位、被毛粗剛、尿による鼠径部の被毛の汚れ、体重増加抑制、摂餌量の減少、雄で生存率の低下、自発運動の低下、会陰部の腫脹、脱毛、ただれなどの皮膚病変、腎臓の肥大、陰茎の嵌頓包茎、雌で振戦が認められた。しかし、本薬投与群で腫瘍の増加は認められなかった。

以上から、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないものと判断された。

④ラット 104 週間混餌投与がん原性試験

ラットに本薬 3、10 及び 30mg/kg を 104 週間混餌投与した。

その結果、10mg/kg では雌雄で脱毛、皮膚及び尾のただれ、雄で体重増加抑制、雌で足蹠のただれ、後肢皮膚炎が認められた。30mg/kg では雌雄で脱毛、皮膚のただれ、体重増加抑制及び皮膚の病理組織学的変化（後肢皮膚炎、皮膚膿瘍など）、雄で全身蒼白化、削瘦及び尿による鼠径部の被毛の汚れ、摂餌量減少、精巣、前立腺、精囊の小型化とそれに対応する組織学的変化（精巣の変性と石灰沈着、精囊の萎縮と分泌低下）並びに皮膚病変に関連した造血組織における顆粒球系過形成及びリンパ節における形質細胞の増加が認められた。しかし、本薬投与群で腫瘍の増加は認められなかった。

以上から、本薬はラットにおいてがん原性を示さないものと判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アリセプト錠 3mg・錠 5mg・錠 10mg・細粒 0.5% 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
アリセプト D 錠 3mg・D 錠 5mg・D 錠 10mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
アリセプト内服ゼリー 3mg・内服ゼリー 5mg・内服ゼリー 10mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
アリセプトドライシロップ 1% 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ドネペジル塩酸塩 毒薬

2. 有効期間

有効期限：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

〈アリセプト細粒 0.5%〉

〈細粒〉

細粒バラ包装は開栓後、光を遮り保存すること（光により含量が低下することがある。なお、細粒分包は遮光フィルムを使用している）。

〈アリセプト D 錠 3mg、アリセプト D 錠 5mg、アリセプト D 錠 10mg〉

- 20.1 製剤の特性上、擦れ等により錠剤表面が一部白く見えることがある。
- 20.2 D 錠 10mg は錠剤表面に赤い斑点がみられることがあるが、使用色素によるものである。
- 20.3 PTP 包装はアルミ袋開封後、湿気を避けて保存すること（なお、光により変色することがあるため、PTP に UV カットフィルムを使用している）。
- 20.4 バラ包装はアルミ袋開封後、光を遮り、湿気を避けて保存すること（光により変色、湿気により吸湿することがある）。

〈アリセプト内服ゼリー 3mg、アリセプト内服ゼリー 5mg、アリセプト内服ゼリー 10mg〉

- 20.1 高温を避けて保存すること。
- 20.2 包装に表示している上下の向きに注意して保存すること。
- 20.3 アルミ袋の状態での保存すること（アルミ袋内に脱酸素剤を封入している）。
- 20.4 ゼリー表面に水分がみられることがあるが、製剤由来のものである。

〈アリセプトドライシロップ 1%〉

- 20.1 白い粉末がみられることがあるが、本剤由来のものである。
- 20.2 バラ包装は開栓後、光を遮り、湿気を避けて保存すること。
（光により含量が低下することがある。また、湿気により吸湿することがある。なお、分包はアルミフィルムを使用している。）

X. 管理的事項に関する項目

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：リバスチグミン、ガランタミン臭化水素酸塩、メマンチン塩酸塩

7. 国際誕生年月日

1996年11月25日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

[製造販売承認年月日]

アリセプト錠 3mg：1999年10月8日
アリセプト錠 5mg：1999年10月8日
アリセプト錠 10mg：2007年8月23日
アリセプト細粒 0.5%：2001年3月15日
アリセプトD錠 3mg：2004年2月26日
アリセプトD錠 5mg：2004年2月26日
アリセプトD錠 10mg：2007年8月23日
アリセプト内服ゼリー 3mg：2009年7月13日
アリセプト内服ゼリー 5mg：2009年7月13日
アリセプト内服ゼリー10mg：2009年7月13日
アリセプトドライシロップ 1%：2013年2月15日

[承認番号]

アリセプト錠 3mg：21100AMZ00662000
アリセプト錠 5mg：21100AMZ00663000
アリセプト錠 10mg：21900AMX01197000
アリセプト細粒 0.5%：21300AMZ00373000
アリセプトD錠 3mg：21600AMZ00405000
アリセプトD錠 5mg：21600AMZ00406000
アリセプトD錠 10mg：21900AMX01198000
アリセプト内服ゼリー 3mg：22100AMX02091000
アリセプト内服ゼリー 5mg：22100AMX02095000
アリセプト内服ゼリー10mg：22100AMX02096000
アリセプトドライシロップ 1%：22500AMX00067000

X. 管理的事項に関する項目

[薬価基準収載年月日]

アリセプト錠 3mg : 1999年11月19日
アリセプト錠 5mg : 1999年11月19日
アリセプト錠 10mg : 2007年12月21日
アリセプト細粒 0.5% : 2001年7月6日
アリセプトD錠 3mg : 2004年6月25日
アリセプトD錠 5mg : 2004年6月25日
アリセプトD錠 10mg : 2007年12月21日
アリセプト内服ゼリー 3mg : 2009年11月13日
アリセプト内服ゼリー 5mg : 2009年11月13日
アリセプト内服ゼリー10mg : 2009年11月13日
アリセプトドライシロップ 1% : 2013年6月21日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

〈アリセプト錠 3mg・錠 5mg、アリセプト細粒 0.5%、アリセプト D 錠 3mg・D 錠 5mg〉

効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2007年8月23日

従来、「軽度及び中等度アルツハイマー型認知症」に限定されていた効能・効果、用法・用量について、「高度アルツハイマー型認知症」に係る追加承認を取得したことにより下記のとおり効能・効果、用法・用量となった。

- ・効能・効果：アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
- ・用法・用量：通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。

〈アリセプト錠 3mg・錠 5mg・錠 10mg、アリセプト細粒 0.5%、アリセプト D 錠 3mg・D 錠 5mg・D 錠 10mg、アリセプト内服ゼリー3mg・内服ゼリー5mg・内服ゼリー10mg、アリセプトドライシロップ 1%〉

(1) 効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2014年9月19日

従来、「アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」に限定されていた効能・効果、用法・用量について、「レビー小体型認知症」に係る追加承認を取得したことにより下記のとおり効能・効果、用法・用量となった。

- ・効能・効果：アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制
- ・用法・用量：
アリセプト錠 3mg・錠 5mg・錠 10mg、アリセプト細粒 0.5%、アリセプト D 錠 3mg・D 錠 5mg・D 錠 10mg、アリセプト内服ゼリー3mg・内服ゼリー5mg・内服ゼリー10mg：
アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。
レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制
通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。

X. 管理的事項に関する項目

アリセプトドライシロップ 1% :

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg (本剤 0.3g) から開始し、1~2 週間後に 5mg (本剤 0.5g) に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg (本剤 0.5g) で 4 週間以上経過後、10mg (本剤 1.0g) に増量する。なお、症状により適宜減量する。

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg (本剤 0.3g) から開始し、1~2 週間後に 5mg (本剤 0.5g) に増量し、経口投与する。5mg (本剤 0.5g) で 4 週間以上経過後、10mg (本剤 1.0g) に増量する。なお、症状により 5mg (本剤 0.5g) まで減量できる。

(2) 用法・用量の一部変更承認：2022 年 11 月 29 日

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制の「用法及び用量」に以下の内容を追記した。「投与開始 12 週間後までを目安に、認知機能検査、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による有効性評価を行い、認知機能、精神症状・行動障害、日常生活動作等を総合的に評価してベネフィットがリスクを上回ると判断できない場合は、投与を中止すること。投与開始 12 週間後までの有効性評価の結果に基づき投与継続を判断した場合であっても、定期的に有効性評価を行い、投与継続の可否を判断すること。」

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈軽度及び中等度アルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制〉

再審査結果通知年月日：2010 年 3 月 24 日

再審査結果の内容：薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない
効能・効果、用法・用量変更なし

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

再審査結果通知年月日：2022 年 10 月 31 日

再審査結果の内容：カテゴリ 2（承認事項の一部を変更すれば承認拒否事由のいずれにも該当しない）

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

軽度及び中等度アルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制

アリセプト錠 3mg・錠 5mg	: 1999年10月8日～2005年10月7日: 終了
アリセプト細粒 0.5%	: 2001年3月15日～2005年10月7日: 終了
アリセプトD錠 3mg・D錠 5mg	: 2004年2月26日～2005年10月7日: 終了
アリセプト錠 10mg・D錠 10mg	: 該当しない
アリセプト内服ゼリー3mg・5mg・10mg	: 該当しない
アリセプトドライシロップ 1%	: 該当しない

レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

アリセプト錠 3mg・錠 5mg・錠 10mg	: 2014年9月19日～2018年9月18日
アリセプト細粒 0.5%	: 2014年9月19日～2018年9月18日
アリセプトD錠 3mg・D錠 5mg・D錠 10mg	: 2014年9月19日～2018年9月18日
アリセプト内服ゼリー3mg・5mg・10mg	: 2014年9月19日～2018年9月18日
アリセプトドライシロップ 1%	: 2014年9月19日～2018年9月18日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

包装	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アリセプト錠 3mg PTP 14T PTP 28T PTP140T	1190012F1026	101635201	1190 012F 1026	610432042
アリセプト錠 5mg PTP 56T PTP140T バラ 100T	1190012F2022	101636901	1190 012F 2022	610432043
アリセプト錠 10mg PTP 56T PTP140T バラ 100T	1190012F5021	118231601	1190 012F 5021	620005908
アリセプト細粒 0.5% 16.8g(0.6g×2×14) 56g(1g×2×28) 140g(1g×2×70) 100g	1190012C1020	113930301	1190 012C 1020	610453016
アリセプト D 錠 3mg PTP 14T PTP 28T バラ 100T PTP140T	1190012F3029	116257801	1190 012F 3029	620001922
アリセプト D 錠 5mg PTP 56T バラ 100T PTP140T	1190012F4025	116258501	1190 012F 4025	620001923
アリセプト D 錠 10mg PTP 56T バラ 100T PTP140T	1190012F6028	118232301	1190 012F 6028	620005909
アリセプト内服ゼリー3mg 14 個	1190012Q1027	119578101	1190 012Q 1027	621957801
アリセプト内服ゼリー5mg 14 個	1190012Q2023	119579801	1190 012Q 2023	621957901
アリセプト内服ゼリー10mg 14 個	1190012Q3020	119580401	1190 012Q 3020	621958001
アリセプトドライシロップ 1% 8.4g (分包 0.3g×2×14) 28g (分包 0.5g×2×28) 70g (分包 0.5g×2×70) 56g (分包 1g×2×28) 100g	1190012R1022	122567901	1190 012R 1022	622256701

X. 管理的事項に関する項目

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

- | | 文献請求番号 |
|---|----------|
| 1. 引用文献 | |
| 1) 本間 昭ら：臨床評価, 1998 ; 26 (2) : 251-284 | ART-0039 |
| 2) Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2000 ; 11 (6) : 299-313 | ART-0247 |
| 3) Homma, A. et al. : Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 2008 ; 25 (5) : 399-407 | ART-1700 |
| 4) 社内資料: レビー小体型認知症を対象とした臨床第Ⅱ相試験 (2014年9月19日承認、CTD2.7.6.1) | ART-2876 |
| 5) Mori, E. et al. : Ann. Neurol., 2012 ; 72 (1) : 41-52 | ART-2536 |
| 6) Ikeda, M. et al. : Alzheimers Res. Ther., 2015 ; 7 (4) : 1-10 | ART-2877 |
| 7) 今井幸充ら：臨床評価, 1998 ; 26 (2) : 145-164 | ART-0034 |
| 8) 本間 昭ら：臨床評価, 1998 ; 26 (2) : 185-207 | ART-0036 |
| 9) 本間 昭ら：臨床評価, 1998 ; 26 (2) : 209-231 | ART-0037 |
| 10) 今井幸充ら：臨床評価, 1998 ; 26 (2) : 233-250 | ART-0038 |
| 11) 長谷川和夫ら：臨床精神薬理, 2001 ; 4 (1) : 81-99 | ART-0485 |
| 12) 東儀英夫ら：臨床評価, 2000 ; 28 (1) : 97-126 | ART-0313 |
| 13) Tanaka, T. et al. : Psychogeriatric, 2008 ; 8 (3) : 114-123 | ART-1819 |
| 14) 本間 昭ら：Geriatr. Med., 2009 ; 47 (8) : 1047-1059 | ART-1970 |
| 15) 山西嘉晴ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1277-S1282 | ART-0011 |
| 16) 山西嘉晴ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1283-S1294 | ART-0012 |
| 17) 山西嘉晴ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1295-S1302 | ART-0013 |
| 18) 小笹貴史ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1303-S1311 | ART-0014 |
| 19) 小倉博雄ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1313-S1320 | ART-0015 |
| 20) Rogers, S. L. et al. : Cholinergic Basis for Alzheimer Therapy, 1991 ; (Vol. 3) : 314-320 | ART-0045 |
| 21) 杉本八郎ら：薬学雑誌, 1999 ; 119 (2) : 101-113 | ART-0001 |
| 22) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998 ; 46. (S.1) : 51-55 | ART-0032 |
| 23) Tiseo, P. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 1998 ; 46. (S.1) : 56-60 | ART-0033 |
| 24) 石上裕剛ら：腎と透析, 2011 ; 71 (1) : 144-151 | ART-2357 |
| 25) 松井賢司ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1339-S1355 | ART-0017 |
| 26) 松井賢司ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1379-S1390 | ART-0020 |
| 27) 松井賢司ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1357-S1371 | ART-0018 |
| 28) 松井賢司ら：薬物動態, 2000 ; 15 (2) : 101-111 | ART-0258 |
| 29) 丹羽信裕ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1263-S1276 | ART-0010 |
| 30) 小野英樹ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1321-S1338 | ART-0016 |
| 31) 有賀文彦ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1163-S1168 | ART-0003 |
| 32) 有賀文彦ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1157-S1162 | ART-0002 |
| 33) 野口正義ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1169-S1175 | ART-0004 |
| 34) Auletta, C. et al. : 薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1177-S1195 | ART-0005 |
| 35) Auletta, C. et al. : 薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1197-S1225 | ART-0006 |
| 36) 川口 隆ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1227-S1240 | ART-0007 |
| 37) 島津 宏ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1241-S1254 | ART-0008 |
| 38) 梅村建夫ら：薬理と治療, 1998 ; 26 (S) : S1255-S1261 | ART-0009 |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ドネペジル塩酸塩は1996年11月25日に米国FDAで承認を取得して以来、2022年1月時点で、アルツハイマー型の軽度から中等度重度の認知症については、100カ国以上で販売されている。なお、本邦における効能・効果及び用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

【用法・用量】

〈アリセプト錠 3mg、アリセプト錠 5mg、アリセプト錠 10mg〉

〈アリセプトD錠 3mg、アリセプトD錠 5mg、アリセプトD錠 10mg〉

〈アリセプト内服ゼリー3mg、アリセプト内服ゼリー5mg、アリセプト内服ゼリー10mg〉

〈アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制〉

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。投与開始12週間後までを目安に、認知機能検査、患者及び家族・介護者から自覚症状の聴取等による有効性評価を行い、認知機能、精神症状・行動障害、日常生活動作等を総合的に評価してベネフィットがリスクを上回ると判断できない場合は、投与を中止すること。投与開始12週間後までの有効性評価の結果に基づき投与継続を判断した場合であっても、定期的に有効性評価を行い、投与継続の可否を判断すること。

(参考) 〈アリセプト細粒 0.5%〉

〈アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制〉

通常、成人には1日1回0.6gから開始し、1～2週間後に1.0gに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、1.0gで4週間以上経過後、2.0gに増量する。なお、症状により適宜減量する。

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

通常、成人には1日1回0.6gから開始し、1～2週間後に1.0gに増量し、経口投与する。1.0gで4週間以上経過後、2.0gに増量する。なお、症状により1.0gまで減量できる。投与開始12週間後までを目安に、認知機能検査、患者及び家族・介護者から自覚症状の聴取等による有効性評価を行い、認知機能、精神症状・行動障害、日常生活動作等を総合的に評価してベネフィットがリスクを上回ると判断できない場合は、投与を中止すること。投与開始12週間後までの有効性評価の結果に基づき投与継続を判断した場合であっても、定期的に有効性評価を行い、投与継続の可否を判断すること。

XII. 参考資料

〈アリセプトドライシロップ 1%〉

〈アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制〉

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg (本剤 0.3g) から開始し、1~2 週間後に 5mg (本剤 0.5g) に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mg (本剤 0.5g) で 4 週間以上経過後、10mg (本剤 1.0g) に増量する。なお、症状により適宜減量する。

〈レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制〉

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3mg (本剤 0.3g) から開始し、1~2 週間後に 5mg (本剤 0.5g) に増量し、経口投与する。5mg (本剤 0.5g) で 4 週間以上経過後、10mg (本剤 1.0g) に増量する。なお、症状により 5mg (本剤 0.5g) まで減量できる。

投与開始 12 週間後までを目安に、認知機能検査、患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等による有効性評価を行い、認知機能、精神症状・行動障害、日常生活動作等を総合的に評価してベネフィットがリスクを上回ると判断できない場合は、投与を中止すること。投与開始 12 週間後までの有効性評価の結果に基づき投与継続を判断した場合であっても、定期的に有効性評価を行い、投与継続の可否を判断すること。

国名	アメリカ	イギリス
会社名	Eisai	
販売名	ARICEPT, ARICEPT ODT	Aricept Tablets, Aricept Evesse
剤形・規格	5mg 又は 10mg のフィルムコーティング錠及び口腔内崩壊錠、23mg フィルムコーティング錠*	
発売年月**	1997 年 1 月	1997 年 4 月
効能・効果	ARICEPT is indicated for the treatment of dementia of the Alzheimer's type. Efficacy has been demonstrated in patients with mild, moderate, and severe Alzheimer's disease.	ARICEPT tablets are indicated for the symptomatic treatment of mild to moderately severe Alzheimer's dementia.

XII. 参考資料

国名	アメリカ	イギリス
用法・用量	<p>ARICEPT should be taken in the evening, just prior to retiring. ARICEPT can be taken with or without food. The ARICEPT 23 mg tablet should not be split, crushed, or chewed. Allow ARICEPT ODT to dissolve on the tongue and follow with water.</p> <p>Mild to Moderate Alzheimer's Disease The recommended starting dosage of ARICEPT is 5 mg administered once per day in the evening, just prior to retiring. The maximum recommended dosage of ARICEPT in patients with mild to moderate Alzheimer's disease is 10 mg per day. A dose of 10 mg should not be administered until patients have been on a daily dose of 5 mg for 4 to 6 weeks.</p> <p>Moderate to Severe Alzheimer's Disease The recommended starting dosage of ARICEPT is 5 mg administered once per day in the evening, just prior to retiring. The maximum recommended dosage of ARICEPT in patients with moderate to severe Alzheimer's disease is 23 mg per day. A dose of 10 mg should not be administered until patients have been on a daily dose of 5 mg for 4 to 6 weeks. A dose of 23 mg per day should not be administered until patients have been on a daily dose of 10 mg for at least 3 months.</p>	<p><u>Posology</u> Adults/Elderly people Treatment is initiated at 5 mg/day (once-a-day dosing). The 5 mg/day dose should be maintained for at least one month in order to allow the earliest clinical responses to treatment to be assessed and to allow steady-state concentrations of donepezil hydrochloride to be achieved. Following a one-month clinical assessment of treatment at 5 mg/day, the dose of ARICEPT can be increased to 10 mg/day (once-a-day dosing). The maximum recommended daily dose is 10 mg. Doses greater than 10 mg/day have not been studied in clinical trials. Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the diagnosis and treatment of Alzheimer's dementia. Diagnosis should be made according to accepted guidelines (e.g. DSM IV, ICD 10). Therapy with donepezil should only be started if a caregiver is available who will regularly monitor drug intake for the patient. Maintenance treatment can be continued for as long as a therapeutic benefit for the patient exists. Therefore, the clinical benefit of donepezil should be reassessed on a regular basis. Discontinuation should be considered when evidence of a therapeutic effect is no longer present. Individual response to donepezil cannot be predicted.</p> <p>Upon discontinuation of treatment, a gradual abatement of the beneficial effects of ARICEPT is seen.</p> <p>Paediatric population ARICEPT is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age.</p> <p>Patients with renal and hepatic impairment A similar dose schedule can be followed for patients with renal impairment, as clearance of donepezil hydrochloride is not affected by this condition.</p> <p>Due to possible increased exposure in mild to moderate hepatic impairment (see section 5.2), dose escalation should be performed according to individual tolerability. There are no data for patients with severe hepatic impairment.</p> <p><u>Method of administration</u> ARICEPT should be taken orally, in the evening, just prior to retiring.</p>

※ 23mg フィルムコーティング錠は、アメリカのみ 2010 年 8 月に発売。

※※ 5mg・10mg フィルムコーティング錠の発売年月を示した。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【添付文書】

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療での有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

動物実験（ラット経口 10mg/kg）で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ラットに¹⁴C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B 3

(2022年10月時点)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類

B 3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する海外情報

本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書の記載とほぼ同様である。

【添付文書】

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国添付文書 (2018年12月時点)	Pediatric Use The safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
欧州 SmPC (2018年5月時点)	Paediatric Population ARICEPT is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし

XIII. 備考

〈別表〉

アリセプト細粒 0.5% 配合試験成績一覧

1. アリセプト細粒分包時の安定性

保存条件	量(g)	分包材質	変化所見
25°C/75%RH 4週間	1.0	グラシンポリラミネート紙	4週間まで外観・におい・含量共変化なし

2. 配合薬保存上の注意

アリセプト細粒 0.5%は光に不安定なので、配合・分包後は光を遮り保存すること。
(なお、細粒分包は遮光フィルムを用いている)

3. 配合試験成績一覧

配合割合：アリセプト細粒 0.5% 1g、配合薬 1g

保存条件：グラシンポリラミネート紙で分包後、紙袋に入れ、25°C/75%RH(遮光下)にて 4 週間保存 (直後、2 週、4 週経過後に評価)

測定項目：外観・におい・ドネペジル塩酸塩含量 (残存率 95%以上を「変化なし」と記載)

配合薬	変化所見
112：セルシン散 1% (ジアゼパム) (白色の細粒を含む粉末) 武田デバ＝武田	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
112：㊦フェノバルビタール散 10% フェノバル散 10% (㊦フェノバルビタール) (淡紅色の散剤) 藤永＝第一三共	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
112：ベンザリン細粒 1% (ニトラゼパム) (白色の細粒) 共和	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
112：レキソタン細粒 1% (㊦プロマゼパム) (白色の細粒剤) アスペン	4週間まで外観・におい・含量共変化なし

XIII. 備考

配合薬	変化所見
113：㊟フェニトイン散 アレピアチン散 10% (フェニトイン) (白色の散剤) 大日本住友	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
113：エピレオプチマル散 50% (エトスクシミド) (白色の散剤) エーザイ	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
113：セレニカR顆粒 40% (バルプロ酸ナトリウム) (白色の顆粒剤) 興和＝田辺三菱＝吉富	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
113：テグレートール細粒 50% (㊟カルバマゼピン) (白色の細粒) サンファーマ＝田辺三菱	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
114：ロキソニン細粒 10% (㊟ロキソプロフェンナトリウム水和物) (ごくうすい紅色の細粒) 第一三共	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
116：アーテン散 1% (㊟トリヘキシフェニジル塩酸塩) (白色の細粒状の粉末) ファイザー	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
116：アキネトン細粒 1% (ビペリデン塩酸塩) (白色の細粒) 大日本住友＝マイラン N.V.グループ	4週間まで外観・におい・含量共変化なし

XIII. 備考

配合薬	変化所見
116：シンメトレル細粒 10% (Ⓜアマンタジン塩酸塩) (白色の細粒) サンファーマ=田辺三菱	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
117：インプロメン細粒 1% (ブロムペリドール) (白色・細粒) ヤンセン=田辺三菱=吉富薬品	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
117：Ⓜハロペリドール細粒 セレネース細粒 1% (ハロペリドール) (白色の細粒) 大日本住友	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
117：Ⓜエチゾラム細粒 デバス細粒 1% (Ⓜエチゾラム) (白色・細粒剤) 田辺三菱=吉富薬品	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
117：ヒルナミン細粒 10% (レボメプロマジンマレイン酸塩) (白色の細粒剤) 共和	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
117：プロピタン散 10% (ピパンペロン塩酸塩) (白色の散剤) サンノーバ=エーザイ	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
117：Ⓜリスペリドン細粒 リスパダール細粒 1% (Ⓜリスペリドン) (白色の細粒) ヤンセン	4週間まで外観・におい・含量共変化なし

XIII. 備考

配合薬	変化所見
118：P L 配合顆粒 (サリチルアミド ・アセトアミノフェン ・無水カフェイン ・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩) (白色の顆粒) シオノギファーマ=塩野義	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
119：グラマリール細粒 10% (Ⓞチアプリド塩酸塩) (白色～微帯黄白色の細粒) 日医工=SANOFI	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
123：ワゴスチグミン散(0.5%) (ネオスチグミン臭化物) (白色の散剤) 共和	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
124：コリオパン顆粒 2% (ブトロピウム臭化物) (白色～帯黄白色の顆粒剤) エーザイ	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
124：ミオナール顆粒 10% (エペリゾン塩酸塩) (白色～帯黄白色の顆粒剤) エーザイ	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
214：ペルジピン散 10% (Ⓞニカルジピン塩酸塩) (淡黄色の散剤) LTL ファーマ	4週間まで外観・におい・含量共変化なし
218：Ⓞプラバスタチンナトリウム細粒 メバロチン細粒 0.5% (Ⓞプラバスタチンナトリウム) (白色の細粒) 第一三共	4週間まで外観・におい・含量共変化なし

XIII. 備考

配合薬	変化所見
219：㊦ニセルゴリン散 サアミオン散 1% (㊦ニセルゴリン) (白色の散剤) 田辺三菱	4 週間まで外観・におい・含量共変化なし
231：ラックビーR 散 (耐性乳酸菌製剤) (白色～灰黄白色の散剤) 興和	4 週間まで外観・におい・含量共変化なし
232：セルベックス細粒 10% (テプレノン) (白色～帯黄白色の細粒剤) エーザイ＝EA ファーマ	4 週間まで外観・におい・含量共変化なし
233：S・M配合散 (タカザアスターゼ・生薬配合剤) (淡灰色～灰褐色の粉末) アルフレッサファーマ	4 週間まで外観・におい・含量共変化なし

(2021 年 8 月作成)

XIII. 備考

アリセプト内服ゼリー5mg 配合試験成績一覧

1. アリセプト内服ゼリーの性状及び pH

性状：白色～微黄色のゼリー剤でにおいはないか又はわずかに特有なにおいがある。

pH : 3.2～4.0

2. 配合試験成績一覧

配合割合：アリセプト内服ゼリー5mg 1個 (10g) に対し配合薬 1 回投与量 (投与量に幅があるものは最大量)

保存条件：小皿に入れ開放状態とし、25°C/75%RH・遮光下にて 24 時間保存

測定項目：性状、pH、ドネペジル塩酸塩含量を測定

性状は配合直後・1 時間・2 時間後に評価 (開放状態で 24 時間放置すると表面がパサついて服用に適さなくなる)

pH と含量は配合直後と 24 時間後に測定

変化所見：pH は実測値を記載し、24 時間で 1 以上変動があった場合に「上昇」もしくは「低下」と表示含量は配合直後を 100%としたときの 24 時間後の残存率で示し、95%以内を「変化なし」と記載。

配合相手薬		配合変化	
製品名	配合量	pH	変化所見
112：セルシン散 1% (ジアゼパム) (白色の細粒を含む粉末) 武田テバ=武田	0.5g	3.7 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 1 時間後：わずかに離水 含量変化なし
112：㊟フェノバルビタール散 10% フェノパール散 10% (㊟フェノバルビタール) (淡紅色の散剤) 藤永=第一三共	2g	3.7 ↓ 3.7	性状 直後：淡紅色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 1 時間後：わずかに離水 (淡紅色・濁り) 2 時間後：離水の濁り消失 含量変化なし
112：ベンザリン細粒 1% (ニトラゼパム) (白色の細粒) 共和	1g	3.7 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 1 時間後：わずかに離水 (白濁) 2 時間後：離水消失 含量変化なし
112：レキソタン細粒 1% (㊟ブロマゼパム) (白色の細粒剤) アスペン	0.75g	3.7 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 1 時間後：わずかに離水 2 時間後：離水減少 含量変化なし
113：㊟フェニトイン散 アレピアチン散 10% (フェニトイン) (白色の散剤) 大日本住友	1g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色のゼリー剤、わずかに特有なにおいあり 1 時間後：わずかに粘度増加 含量変化なし

XIII. 備考

配合相手薬		配合変化	
製品名	配合量	pH	変化所見
113：エピレオプチマル散 50% (エトスクシミド) (白色の散剤) エーザイ	1g	3.7 ↓ 3.8	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに甘い においあり 2 時間後：弾力増加 含量変化なし
113：セレンカR顆粒 40% (バルプロ酸ナトリウム) (白色の顆粒) 興和＝田辺三菱＝吉富	1.5g	上昇 3.8 ↓ 7.4	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり（配合薬溶解せず） 2 時間後：変化なし 含量変化なし
113：テグレート細粒 50% (Ⓜカルバマゼピン) (白色の細粒) サンファーマ＝田辺三菱	1.2g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色のゼリー剤、わずかに特有なにおい あり 2 時間後：変化なし 含量変化なし
116：アーテン散 1% (Ⓜトリヘキシフェニジル塩酸塩) (白色の細粒状の粉末) ファイザー	0.33g	3.7 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり 2 時間後：変化なし 含量変化なし
116：アキネトン細粒 1% (ピペリデン塩酸塩) (白色の細粒) 大日本住友＝マイラン N.V.グループ	0.3g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり 2 時間後：弾力増加白濁化 含量変化なし
116：シンメトレル細粒 10% (Ⓜアマンタジン塩酸塩) (白色の細粒) サンファーマ＝田辺三菱	1g	3.5 ↓ 3.5	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり 1 時間後：わずかに離水 2 時間後：におい減少 含量変化なし
117：インプロメン細粒 1% (プロムペリドール) (白色の細粒) ヤンセン＝田辺三菱＝吉富	1.8g	3.8 ↓ 3.8	性状 直後：白色のゼリー剤、わずかに特有なにおい あり 1 時間後：わずかに粘度増加 含量変化なし
117：ジプレキサ細粒 1% (オランザピン) (微黄色の細粒) 日本イーライリリー	1g	3.9 ↓ 3.9	性状 直後：白黄色のゼリー剤、わずかに特有のにおい あり 1 時間後：わずかに離水（微黄色透明） 2 時間後：離水ほぼ消失 含量変化なし
117：Ⓜハロペリドール細粒 セレネース細粒 1% (ハロペリドール) (白色の細粒) 大日本住友	0.6g	3.7 ↓ 3.8	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり 1 時間後：わずかに離水 2 時間後：離水消失 含量変化なし

XIII. 備考

配合相手薬		配合変化	
製品名	配合量	pH	変化所見
117：㊟クエチアピソフマル酸塩細粒 セロクエル細粒 50% (㊟クエチアピソフマル酸塩) (白色の細粒) アステラス=Astra Zeneca	0.4g	4.0 ↓ 4.0	性状 直後：白色のゼリー剤、わずかに特有のにおいあり 1 時間後：わずかに離水（白濁） 2 時間後：離水量減少 含量変化なし
117：ドグマチール細粒 50% (㊟スルピリド) (白色の細粒) 日医工=SANOFI	0.4g	5.9 ↓ 5.9	性状 直後：微黄色で低粘度のゼリー剤、わずかに特有のにおいあり（配合薬溶解せず） 1 時間後：粘度減少 含量変化なし
117：㊟エチゾラム細粒 デパス細粒 1% (㊟エチゾラム) (白色の細粒) 田辺三菱=吉富薬品	0.3g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有のにおいあり 2 時間後：変化なし 含量変化なし
117：ヒルナミン細粒 10% (レボメプロマジンマレイン酸塩) (白色の細粒) 共和	1g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色のゼリー剤、わずかに特有のにおいあり 1 時間後：わずかに離水 2 時間後：におい減少、離水量減少 含量変化なし
117：㊟リスペリドン細粒 リスパダール細粒 1% (㊟リスペリドン) (白色の細粒) ヤンセン	0.3g	3.7 ↓ 3.8	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有のにおいあり 1 時間後：におい減少、極わずかに離水 2 時間後：離水消失 含量変化なし
117：㊟リスペリドン内用液 リスパダール内用液 1mg/mL (㊟リスペリドン) (無色澄明の液剤) ヤンセン	3mL	3.4 ↓ 3.4	性状 直後：微黄色のゼリー剤、わずかに特有のにおいあり（配合薬液混合不十分） 2 時間後：わずかに離水 含量変化なし
118：PL 配合顆粒 (サリチルアミド ・アセトアミノフェン ・無水カフェイン ・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩) (白色の顆粒) シオノギファーマ=塩野義	1g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有のにおいあり（配合薬溶解せず、分散） 1 時間後：わずかに離水 2 時間後：離水消失 含量変化なし
119：グラマリール細粒 10% (㊟チアプリド塩酸塩) (白色～微帯黄白色の細粒) 日医工=SANOFI	0.5g	3.8 ↓ 3.9	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有のにおいあり 1 時間後：離水あり 2 時間後：離水減少 含量変化なし

XIII. 備考

配合相手薬		配合変化	
製品名	配合量	pH	変化所見
124：コリオパン顆粒 2% (ブトロビウム臭化物) (白色～帯黄白色の顆粒剤) エーザイ	0.5g	3.9 ↓ 3.9	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり (配合薬溶解せず、分散) 2 時間後：配合薬膨潤 含量変化
124：ミオナール顆粒 10% (エペリゾン塩酸塩) (白色～帯黄白色の顆粒剤) エーザイ	0.5g	3.7 ↓ 3.8	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかにメン トール系のおいあり、離水あり 2 時間後：変化なし 含量変化なし
218：㊦プラバスタチンナトリウム細粒 メバロチン細粒 0.5% (㊦プラバスタチンナトリウム) (白色の細粒) 第一三共	1g	4.9 ↓ 5.6	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり、離水あり 1 時間後：わずかに離水 含量変化なし
218：㊦ニセルゴリン散 サアミオン散 1% (㊦ニセルゴリン) (白色の散剤) 田辺三菱	0.5g	3.7 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり 1 時間後：わずかに離水あり 2 時間後：変化なし 含量変化なし
231：ラックビー R 散 (耐性乳酸菌製剤) (白色～灰黄白色の散剤) 興和	1g	6.0 ↓ 6.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに粘る、 わずかにゼリー剤特有なにおいと粉っぽい においあり 2 時間後：粘度増加 含量変化なし
232：セルベックス細粒 10% (テプレノン) (白色～帯黄白色の細粒剤) エーザイ=EA ファーマ	0.5g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 なにおいあり 2 時間後：変化なし 含量変化なし
233：S・M配合散 (タカチアスターゼ・生薬配合剤) (淡灰色～灰褐色の粉末) アルフレッサファーマ	1.3g	上昇 8.0 ↓ 9.1	性状 直後：淡灰色～灰褐色のわずかに粘りある液体、 漢方薬特有のにおいあり 1 時間後：わずかに粘度増加 2 時間後：一部固結 含量 配合直後より低く規格値外(60.6%→ 69.4%)
239：㊦モサプリドクエン酸塩散 ガスモチン散 1% (㊦モサプリドクエン酸塩水和物) (白色の散剤) 大日本住友	0.5g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 のにおいあり 2 時間後：わずかに離水 含量変化なし

XIII. 備考

配合相手薬		配合変化	
製品名	配合量	pH	変化所見
239：ノウゼリンドライシロップ1% (㊄ドンペリドン) (白色・粉末を含む微細な粒子) 協和キリン	1g	3.7 ↓ 3.7	性状 直後：白色～微黄色のゼリー剤、わずかに特有 のにおいあり 2時間後：わずかに離水 含量変化なし
239：ノウゼリン細粒1% (㊄ドンペリドン) (白色・細粒) 協和キリン	1g	3.7 ↓ 3.8	性状 直後：白色のゼリー剤、わずかに特有のにおい あり 2時間後：変化なし 含量変化なし
313：メチコバール細粒0.1% (メコバラミン) (桃赤色の細粒剤) エーザイ	0.5g	3.6 ↓ 3.7	性状 直後：桃赤色のゼリー剤、わずかに特有のにおい あり 1時間後：わずかに離水（桃赤色透明） 2時間後：弾力増加、におい弱まる、離水消失 含量変化なし

(2021年8月作成)

XIII. 備考

アリセプトドライシロップ 1% 配合試験成績一覧

1. アリセプトドライシロップ 1% 分包時の安定性

保存条件	量(g)	保存形態	変化所見
25°C/75%RH 4週間(遮光下)	0.5	ポリセロ分包	4週間後、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。 含量は変化なし。

2. 配合時の注意

- ・アリセプトドライシロップ 1%は光に対して不安定なので、光を透過する材質で分包した後は光を遮って保存すること。(なお、ドライシロップ分包は遮光性のあるアルミフィルムを用いている。)
- ・アリセプトドライシロップ 1%には保存剤を配合していないので、懸濁液は用事調製とし、調製後は速やかに服用すること。

3. 配合試験成績一覧

配合保存条件

① 製剤(粉末や顆粒剤)での配合

配合 : アリセプトドライシロップ 1% 0.5g (ドネペジル塩酸塩として 5mg)、及び下記配合薬所定量(表記載)を量りとり、軽く混合して配合剤とした。

保存条件 : ポリセロ分包で 25°C/75%RH(遮光下)にて 4週間保存。(直後、1週、2週、4週間経過後に評価)

試験項目 : 外観・におい・含量(残存率%)

② 懸濁液(水を加え懸濁溶解した場合)での配合

配合 : アリセプトドライシロップ 1% 0.5g (ドネペジル塩酸塩として 5mg)、及び下記配合薬所定量(表記載)を蓋のできるガラス容器に入れ、水 20mL を加え容器を 10回振って(倒立・正立往復)懸濁液とした。

保存条件 : ガラス容器中で室温・室内散光下にて 1時間保存。

試験項目 : pH・外観・におい・含量(残存率%)・懸濁液 pH^{*}・再分散性^{**}

※ : pH変動 1.0未满是「変化なし」と記載。

※※ : 再分散性はガラス容器を 10回振って(倒立・正立往復)均一化した場合は「再分散性良好」、均一化しなかった場合は「再分散性不良」とした。

配合薬		変化所見	
製品名	配合量		
113 : デパケン細粒 20% (㊟バルプロ酸ナトリウム) (白色細粒) 協和キリン	1g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・直後:淡黄色～白色の粉末・顆粒混合物。 ・2週間後:外観変化なし。 ・4週間後:含量残存率 98.8%、わずかに塊状、ごくわずかに特異臭。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ・直後:pH6.3、淡黄色の懸濁液、白色沈殿あり、わずかに特異臭、再分散性不良。 ・1時間後:含量残存率 100.2%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
114 : ㊟アスピリン (白色の結晶、粒又は粉末) —	1g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・直後:淡黄色～白色の粉末・結晶混合物。 ・4週間後:含量残存率 100.9%、わずかに塊状あり、ごくわずかに特異臭。
	1g	懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ・直後:pH2.8、淡黄色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1時間後:含量残存率 98.5%、pH・外観変化なし、再分散性不良。

XIII. 備考

配合薬		変化所見	
製品名	配合量		
116 : シンメトレル細粒 10% (Ⓜアマンタジン塩酸塩) (白色の細粒) サンファーマ=田辺三菱	0.5g	製剤	・直後:淡黄色～白色の粉末と細粒混合物。 ・4週間後:含量残存率 99.1%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
		懸濁液	・直後:pH4.6、淡黄色の懸濁液、再分散性良好。 ・1時間後:含量残存率 101.9%、ごくわずかに沈殿、pH・再分散性変化なし。
116 : アーテン散 1% (Ⓜトリヘキシフェニジル塩酸塩) (白色の細粒状の粉末) ファイザー	0.2g	製剤	・直後:淡黄色～白色の粉末混合物。 ・4週間後:含量残存率 100.2%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
		懸濁液	・直後:pH6.1、淡黄色の懸濁液、再分散性良好。 ・1時間後:含量残存率 101.4%、わずかに白色沈殿、pH・再分散性変化なし。
116 : アキネトン細粒 1% (ピペリデン塩酸塩) (白色の細粒) 大日本住友=マイラン N.V. グループ	0.2g	製剤	・直後:淡黄色～白色の粉末・細粒混合物。 ・4週間後:含量残存率 100.4%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
		懸濁液	・直後:pH5.0、淡黄色の懸濁液、わずかに白色沈殿、再分散性良好。 ・1時間後:含量残存率 98.4%、pH・外観・再分散性変化なし。
117 : Ⓜエチゾラム細粒 デパス細粒 1% (Ⓜエチゾラム) (白色・細粒剤) 田辺三菱=吉富薬品	0.1g	製剤	・直後:淡黄色～白色の粉末・細粒混合物。 ・4週間後:含量残存率 97.4%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
		懸濁液	・直後:pH5.3、淡黄色の懸濁液、僅かに白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1時間後:含量残存率 97.4%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
117 : Ⓜリスペリドン細粒 リスパダール細粒 1% (Ⓜリスペリドン) (白色の細粒) ヤンセン	0.2g	製剤	・直後:淡黄色～白色の粉末・細粒混合物。 ・4週間後:含量残存率 100.7%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
		懸濁液	・直後:pH7.6、淡黄色の懸濁液、再分散性良好。 ・1時間後:含量残存率 99.5%、ごくわずかに淡黄色沈殿あり、pH・再分散性変化なし。
118 : P L 配合顆粒 (サリチルアミド ・アセトアミノフェン ・無水カフェイン ・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩) (白色の顆粒) シオノギファーマ=塩野義	1g	製剤	・直後:淡黄色～白色の粉末・顆粒混合物、わずかに特異臭。 ・4週間後:含量残存率 103.5%、外観変化なし、わずかに特異臭。
		懸濁液	・直後:pH4.9、帯黄白色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1時間後:含量残存率 99.7%、pH・外観変化なし、再分散性不良。

XIII. 備考

配合薬		変化所見	
製品名	配合量		
119：グラマリール細粒 10% (㊟チアプリド塩酸塩) (白色～微帯黄白色細粒) 日医工＝SANOFI	0.5g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：淡黄色～白色の粉末・細粒混合物。 ・4週間後：含量残存率 99.7%、外観変化なし。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：pH7.0、淡黄色の懸濁液、白色沈殿・浮遊物あり、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 104.8%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
218：㊟プラバスタチンナトリウム細粒 メバロチン細粒 1% (㊟プラバスタチンナトリウム) (微紅色細粒) 第一三共	0.5g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：淡黄色～微紅色の粉末・細粒混合物。 ・4週間後：含量残存率 98.3%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：pH8.2、淡橙色の懸濁液、再分散性良好。 ・1時間後：含量残存率 98.6%、わずかに白色沈殿あり、pH・再分散性変化なし。
219：㊟ニセルゴリン散 サアミオン散 1% (㊟ニセルゴリン) (白色散剤) 田辺三菱	0.5g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 ・4週間後：含量残存率 100.1%、外観変化なし。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：pH7.3、淡黄色の懸濁液、再分散性良好。 ・1時間後：含量残存率 99.5%、ごくわずかに白色沈殿あり、pH・再分散性変化なし。
231： Bioフェルミン配合散 (ラクトミン・糖化菌) (白色粉末) Bioフェルミン＝大正	1g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：淡黄色白色の粉末混合物。 ・1週間後：塊状。 ・4週間後：含量残存率 106.3%、塊状あり。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：pH7.9、淡黄色半透明の液、白色沈殿あり、再分散性良好、配合薬のにおいあり。 ・1時間後：含量残存率 100.0%、白色沈殿増加。pH・再分散性変化なし、配合薬のにおいあり。
231： ラックビー微粒 N (ビフィズス菌製剤) (白色～灰黄白色散剤) 興和	1g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 ・4週間後：含量残存率 101.1%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：pH4.5、帯黄白色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 100.6%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
232：㊟ファモチジン散 ガスター散 2% (㊟ファモチジン) (白色散剤) LTL ファーマ	1g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 ・4週間後：含量残存率 97.6%、外観変化なし。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：pH7.6、淡黄色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 98.8%、pH・外観変化なし、再分散性不良。

XIII. 備考

配合薬		変化所見	
製品名	配合量		
232：セルベックス細粒 10% (テブレノン) (白色～帯黄白色細粒剤) エーザイ＝EA ファーマ	0.5g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：淡黄色～白色の粉末・細粒混合物、わずかに特異臭。 ・4週間後：含量残存率 99.7%、外観変化なし、わずかに特異臭。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：pH5.4、淡黄色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 102.3%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
232：ムコスタ顆粒 20% (レバミピド) (白色～微黄白色のフィルムコート顆粒) 大塚	0.5g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：淡黄色～白色の粉末・顆粒混合物、わずかに特異臭。 ・4週間後：含量残存率 99.9%、外観変化なし、わずかに特異臭。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：pH5.6、帯黄白色の懸濁液、白色沈殿あり、わずかに特異臭、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 99.3%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
234：㊦酸化マグネシウム 酸化マグネシウム「コザカイ・M」 (㊦酸化マグネシウム) (白色の粉末又は粒) 小塚＝日興	0.2g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：淡黄色～白色の粉末・粒混合物。 ・4週間後：含量残存率 97.2%、外観変化なし。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：pH9.4、淡黄色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 101.9%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
239：ナウゼリン細粒 1% (㊦ドンペリドン) (白色・細粒) 協和キリン	0.5g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：淡黄白色の粉末・細粒混合物。 ・4週間後：含量残存率 103.7%、外観変化なし。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：pH7.1、淡黄白色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 99.1%、pH 変化なし、白色沈殿増加、再分散性不良。
245：プレドニゾン散「タケダ」1% (プレドニゾン) (白色の粉末) 武田テバ＝武田	0.5g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 ・4週間後：含量残存率 96.0%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：pH5.6、淡黄色の懸濁液、白色沈殿あり、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 101.3%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
317：調剤用パンピタン末 (レチノール・カルシフェロール配合剤) (だいたい黄色の粉末) 武田テバ＝武田	1g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：淡黄色～橙黄色の粉末混合物、レモン臭。 ・2週間後：わずかに塊状あり。 ・4週間後：含量残存率 98.2%、ごくわずかに褐色粒あり、わずかに塊状、わずかにレモン臭・特異臭。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> ・直後：pH3.8、黄色の懸濁液、白色沈殿あり、特異臭、再分散性不良。 ・1時間後：含量残存率 102.4%、粒状白色浮遊物あり、pH 変化なし。

XIII. 備考

配合薬		変化所見	
製品名	配合量		
322：アスパラカリウム散 50% (L-アスパラギン酸カリウム) (白色の散剤) ニプロ ES	1g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> 直後：淡黄色～白色粉末の混合物。 4週間後：含量残存率 106.3% (含量増加理由不明)、吸湿し塊状多い、ごくわずかに特異臭。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> 直後：pH5.0、淡黄色の懸濁液、白色沈殿・浮遊物あり、再分散性不良。 1時間後：含量残存率 98.7%、pH・外観変化なし、再分散性不良。
322：フェロミア顆粒 8.3% (クエン酸第一鉄ナトリウム) (緑白色～緑黄白色顆粒剤) サンノーバ＝エーザイ	1g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> 直後：淡黄色～緑白色の粉末・顆粒の混合物、甘いにおいあり。 4週間後：含量残存率 102.8%、外観変化なし、わずかに甘いにおい。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> 直後：pH6.3、帯緑白色の懸濁液、帯緑白色沈殿あり、特異臭、再分散性不良。 1時間後：含量残存率 101.7%、緑褐色の懸濁液に変化、帯緑白色沈殿あり。pH変化なし、再分散性不良。
339：パナルジン細粒 10% (㊟チクロピジン塩酸塩) (白色～微黄白色・コーティング細粒) クリニジェン	1g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> 直後：淡黄色～白色の粉末・細粒混合物。 4週間後：含量残存率 99.3%、外観変化なし、ごくわずかに特異臭。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> 直後：pH3.4、淡黄色の懸濁液。白色沈殿・浮遊物あり、特異臭、再分散性不良。 1時間後：含量残存率 99.3%、白色沈殿・浮遊物あり、pH変化なし、特異臭、再分散性不良。
520：ツムラ抑肝散エキス顆粒(医療用) (抑肝散エキス) (淡灰褐色の顆粒剤) ツムラ	2.5g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> 直後：淡黄色粉末と淡灰褐色顆粒の混合物、特異臭、再分散性不良。 2週間後：含量残存率 96.6%、吸湿し、抑肝散部分は塊状となる、特異臭。 4週間後：含量残存率 96.0%、抑肝散の塊状部分増加、特異臭。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> 直後：pH5.6、淡黄褐色の懸濁液、淡灰褐色沈殿、抑肝散のにおいあり、再分散性不良。 1時間後：含量残存率 99.6%、抑肝散のにおいあり、pH・外観変化なし、再分散性不良。
711：㊟乳糖水和物 乳糖水和物「ヨシダ」 (㊟乳糖水和物) (白色の結晶又は粉末) 吉田	0.5g	製剤	<ul style="list-style-type: none"> 直後：淡黄色～白色の粉末混合物。 2週間後：わずかに吸湿。 4週間後：含量残存率 99.1%、吸湿し、わずかに塊状あり、ごくわずかに特異臭。
		懸濁液	<ul style="list-style-type: none"> 直後：pH4.8、淡黄色の懸濁液、わずかに白色沈殿あり、再分散性良好。 1時間後：含量残存率 99.1%、pH・外観変化なし、再分散性変化なし。

(2021年8月作成)

